

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. Dirk Vordermark)

# **Kardiale Dosisbelastung bei 3-dimensional-konformaler Strahlentherapie des Morbus Hodgkin**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät der  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von: Martin Friese  
geboren am: 25.09.1987 in Halle (Saale)

Gutachter/Gutachterin: Prof. Dr. med. Dirk Vordermark  
PD Dr. med. Haifa Kathrin Al-Ali  
Prof. Dr. med. Oliver Kölbl (Regensburg)

15.05.2018

13.12.2018

## Referat

Langzeitüberlebende mit Morbus Hodgkin, die mit einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt wurden, unterliegen einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Spätfolgen, welches wesentlich von der Bestrahlungsdosis an verschiedenen Herzstrukturen abhängt. Zielstellung dieser Arbeit war die 3-dimensionale Dosisrekonstruktion an verschiedenen Herzstrukturen bei individuellen Patienten zur Identifikation gefährdeter Regionen. Zwischen 1997 und 2010 wurden an der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie Halle (Saale) 67 Patienten mit Morbus Hodgkin bestrahlt, von denen im Rahmen dieser Arbeit die Strahlentherapiepläne in 32 Fällen mittels des Bestrahlungsplanungssystems Oncentra MasterPlan ausgewertet werden konnten. Dabei handelte es sich um 5 Bestrahlungen nach Extended-Field-Konzept und 27 Behandlungen nach Involved-Field-Konzept. Trotz der unterschiedlichen mittleren mediastinalen Verschreibungsdosis von 35,4 Gy beziehungsweise 28,0 Gy in den beiden Gruppen ergaben sich nur geringere Unterschiede in der individuellen Dosis an einzelnen Herzstrukturen. Der Median der individuellen mittleren Herzdosis betrug 16,8 Gy. Insgesamt wurden die großen Gefäße im oberen Mediastinum deutlich stärker belastet als die kardialen Strukturen, insbesondere die kaudal lokalisierten. In absteigender Reihenfolge konnten folgende mediane Dosiswerte ermittelt werden: V. cava superior (30,0 Gy), Aorta (27,4 Gy), Pulmonalklappe (27,0 Gy), linkskoronarer Hauptstamm (26,6 Gy), Pulmonalarterie (25,2 Gy), Aortenklappe (21,9 Gy), R. circumflexus (21,9 Gy), rechte Koronararterie (20,8 Gy), linker Vorhof (20,7 Gy), rechter Vorhof (20,3 Gy), Mitralklappe 20,1 Gy, Trikuspidalklappe 19,2 Gy, rechter Ventrikel 19,6 Gy, V. cava inferior (15,7 Gy), linker Ventrikel (10,7 Gy) und R. interventricularis anterior (9,57 Gy). Bei der Auswertung der Koronararterien zeigte sich ein Dosismaximum im ostialen Gefäßabgang mit einem Dosisabfall im weiteren Gefäßverlauf. Dies deckt sich mit den Beobachtungen von Langzeitüberlebenden, bei denen eine radiogen erworbene koronare Herzkrankheit vorwiegend proximal gefunden wurde. Entgegen den aus der Literatur abgeleiteten Erwartungen war die höchste Dosis im Bereich der Klappen an der Pulmonalklappe lokalisiert (26,9 Gy), gefolgt von der Aortenklappe (21,9 Gy), der Mitralklappe (20,1 Gy) und der Trikuspidalklappe (19,1 Gy). Bei der Entstehung von postradiogenen Vitien müssen daher weitere Faktoren eine Rolle spielen. Im Bereich der Ventrikel zeigte sich ebenfalls eine einheitliche Dosisverteilung mit einem basalen Maximum und niedrigen Dosiswerten am Apex. Mit dieser Arbeit konnten kardiale Strukturen identifiziert werden, welche bei mediastinaler Bestrahlung bei Hodgkin-Lymphom mit einer höheren Dosis belastet wurden. Dadurch könnten zukünftige Patienten organschonender behandelt und die kardiale Nachsorge bereits bestrahlter Patienten verbessert werden.

Friese, Martin: Kardiale Dosisbelastung bei 3-dimensional-konformaler Strahlentherapie des Morbus Hodgkin, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss. 64 Seiten, 2018

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1 Morbus Hodgkin .....	1
1.2 Therapie des Morbus Hodgkin .....	3
1.3 Kardiale Spätfolgen nach Bestrahlung bei Hodgkin-Lymphom .....	8
2. Zielstellung .....	11
3. Patienten und Methoden .....	12
3.1 Patienten .....	12
3.2 Methoden .....	16
3.2.1 Rekonstruktion der Datensätze .....	16
3.2.2 Konturierung kardiovaskulärer Strukturen .....	16
3.2.4 Statistische Auswertung .....	17
3.2.5 Koronare Dosisauswertung.....	17
4. Ergebnisse .....	18
4.1 Verschreibungsdosis und rekonstruierte Strukturen .....	18
4.2 Dosisbelastung einzelner kardialer Strukturen .....	18
4.3 Dosisbelastung bei individuell-kollimierter Mehrfeld-Technik .....	20
4.4 Anatomische Verteilung belasteter Regionen .....	22
4.5 Koronare Dosisbelastung .....	25
4.6 Valvuläre Dosisbelastung .....	27
4.7 Myokardiale Dosisbelastung .....	28
5. Diskussion .....	29
5.1 Dosisrekonstruktion an einzelnen Herzstrukturen .....	29
5.2 Reduktion der Feldgröße mittels Involved-Field-Technik.....	31
5.3 Moderne Bestrahlungstechniken.....	32
5.4 Koronare Herzkrankheit.....	33
5.5 Klappenerkrankungen .....	38
5.7 Perikarderkrankungen.....	45
5.8 Herzrhythmusstörungen .....	46
5.9 Kardiotoxische Chemotherapie.....	47
5.11 Limitationen der Arbeit.....	50
6. Zusammenfassung.....	51
7. Literaturverzeichnis.....	53
8. Thesen.....	63

## Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	dreidimensional-konformale Strahlentherapie
A.	Arteria
ACB	aortokoronarer Bypass
Ao.	Aorta
ap-pa	anterior-posterior und posterior-anterior
BNLI	British National Lymphoma Investigation
BWK	Brustwirbelkörper
CR	Komplettremission
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
EF	Ejektionsfraktion
EFRT	Extended-Field Radiotherapie
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
et al.	und andere
Fa.	Firma
GHSg	German Hodgkin Study Group
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
i.v.	intravenös
IFRT	Involved-Field Radiotherapie
ILROG	International Lymphoma Radiation Oncology Group
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
INRT	Involved-Node Radiotherapie
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit
KHK	koronare Herzkrankheit
LAD	left anterior descending Artery = Ramus interventricularis anterior
LCA	left coronary Artery = linke Koronararterie
LV	Linker Ventrikel
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEDS	linksventrikulärer endsystolischer Diameter
M. Hodgkin	Morbus Hodgkin
MRT	Magnetresonanztomographie
NTCP	Normal-Tissue-Complication-Probability
p.o.	per os
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFR	Peak filling rate
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
PTV	Planning Target Volume
R.	Ramus
RCA	right coronary Artery = rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RKI	Robert-Koch-Institut
SBRT	Stereotaktische Strahlentherapie
TNI	Total nodal Irradiation = total-nodale Bestrahlung
TTE	transthorakale Echokardiographie
u.a.	unter anderem
V.	Vena
vgl.	vergleiche
VMAT	Volumenmodulierte Strahlentherapie
vs.	versus

# 1. Einleitung

## 1.1 Morbus Hodgkin

Der Morbus Hodgkin wurde erstmals als eigenständiges Krankheitsbild 1832 durch Thomas Hodgkin beschrieben (Hodgkin, 1832). Weitere pathohistologische Beschreibungen erfolgten durch Sternberg und Reed (Sternberg, 1898; Reed, 1902).

Das Hodgkin-Lymphom stellt eine insgesamt seltene Entität unter allen Malignomen dar. Seine Inzidenz wird mit 2-3 pro 100.000 Einwohner pro Jahr angegeben (Diehl et al., 2004). Die Mortalität liegt bei 0,3% aller Malignom-assoziierten Todesfälle. Männer sind nur etwas häufiger betroffen als Frauen (Verhältnis 1,1 : 1) (Barnes et al., 2016). Das mediane Alter bei dieser Erkrankung liegt bei 26 Jahren. Es wurden zwei Altersgipfel zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr sowie zwischen dem 75. und 85. Lebensjahr (Barnes et al., 2016) beschrieben. Inzidenz und Prävalenzraten zeigten sich in den letzten Jahren stabil. Dagegen konnte durch moderne Therapiemethoden ein Abfall in der Mortalität erreicht werden (Barnes et al., 2016).

Histologisch kennzeichnend sind zweikernige Sternberg-Reed-Zellen, sowie die einkernigen Hodgkinzellen. Sie leiten sich fast ausschließlich aus den B-Lymphozyten und deren Vorläufern ab. Eine Klassifikation erfolgt anhand der Einteilung durch Rye und Butler (Lukes und Butler, 1966) in die nodulär sklerosierende Form (mit 80% am häufigsten), die gemischtzellige Form (15%), die lymphozytenreiche Form (3%), sowie die lymphozytenarme Form (1%). Eine weitere Form stellt das lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom dar, welches aufgrund immunphänotypischer und klinischer Unterschiede abseits der klassischen Hodgkin-Formen steht.

Eine infektiöse Beteiligung in der Pathogenese wird diskutiert. Insbesondere eine Beteiligung des Epstein-Barr-Virus ist teilweise gesichert (Küppers et al., 2012, Meyer et al., 2004). Dieses lässt sich bei 20 bis 40 % aller Patienten nachweisen (Hohaus et al., 2011; Massini et al., 2009; Mueller et al. 2011). Eine weitere Assoziation besteht zu einer HIV-Infektion (Linke-Serinsöz et al., 2017).

Klinisch wird das Hodgkin-Lymphom hauptsächlich durch eine indolente Lymphknotenschwellung prominent. Diese ist in 70% der Fälle primär zervikal lokalisiert, in abnehmender Reihenfolge auch klavikulär, axillär und inguinal. Weitere Symptome können Husten oder Dyspnoe sein, insbesondere bei intrathorakaler Beteiligung.

In 40% kommt es zum Auftreten von B-Symptomen, definiert durch Fieber > 38°C, Gewichtsabnahme von mehr als 10% innerhalb von 6 Monaten oder ausgeprägtem Nachtschweiß. Ein seltenes Zeichen sind Alkohol-induzierte Schmerzen in Lymphom-infiltrierten Regionen (Armitage, 2011; Fuchs, 2007).

Die Diagnostik erfolgt aus der histologischen Begutachtung suspekter Lymphknoten. Zum Goldstandard der weiteren bildgebenden Diagnostik zählt eine Computertomographie von Hals, Thorax, Abdomen und Becken. Zur eindeutigen Unterscheidung von Gefäßen ist die intravenöse Kontrastmittelgabe indiziert. Ein Bulk wird definiert als Tumordurchmesser > 10 cm oder mehr als 1/3 des Thoraxdiameters. Für die weitere Therapie wird empfohlen die primäre Bildgebung in Bestrahlungsposition durchzuführen. Zunehmend erfolgt auch der Einsatz einer Positronen-Emissions-Tomografie (PET), um grenzwertig vergrößerte Lymphknoten näher zu untersuchen, das Ansprechen auf eine Chemotherapie zu evaluieren oder einen Knochenmarksbefall zu detektieren (Purz et al., 2011; Richardson et al., 2011; Dietlein et al., 2010). Das Staging erfolgt nach Ann Arbor (Carbone et al., 1971) mit Modifikationen durch die Cotswolds-Konferenz (Lister et al., 1989) und ist in Tabelle 1 ersichtlich.

*TABELLE 1: Stadieneinteilung nach Ann-Arbor (Carbone et al., 1971)*

<b>Stadium</b>	<b>Definition</b>
I	Befall eines Lymphknotens I <sub>N</sub> oder singulärer extranodaler Befall I <sub>E</sub>
II	Befall von zwei oder mehreren Lymphknoten auf einer Seite des Zwerchfells II <sub>N</sub> oder lokalisierte extranodale Herde mit Befall eines oder mehrerer Lymphknoten auf einer Seite des Zwerchfells II <sub>E</sub>
III	Befall von mehreren Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells III <sub>N</sub> oder lokalisierte extranodale auf beiden Seiten des Zwerchfells III <sub>E</sub>
IV	diffuser oder disseminierter extranodaler Befall mit oder ohne lymphatischem Befall

weitere Zusätze werden vergeben für:

A: Fehlen von B-Symptomen

B: Vorhandensein von B-Symptomen

N: lymphonodaler Befall

E: extranodaler Befall

S: Milzbefall S

X: große Tumormassen (Bulk)

Diese Stadien werden weiterhin gruppiert in limitierte Stadien (Stadium I und II ohne Risikofaktoren), intermediäre Stadien (Stadium I und II mit Risikofaktoren, Stadium IIB auch bei erhöhter Blutsenkung oder Befall von mehr als 2 Lymphknotenarealen) und fortgeschrittene Stadien (Stadien IIB mit großem Mediastinaltumor oder extranodalem Befall, III und IV) (Engert et al., 2010).

Ein mediastinaler Befall ist häufig und wird bei etwa 60 % der Patienten diagnostiziert. In 25 % kommt es zu einem retroperitonealen Lymphknotenbefall. Ein alleiniger infradiaphragmatischer Befall ist mit 10 % eher selten (Armitage, 2011; Fuchs, 2007). Extranodal können Milz, Leber und Knochen beteiligt sein, seltenere Manifestationsorte sind der Gastrointestinaltrakt, die Lunge, die Nieren oder die Haut. In 5% der Fälle ist auch ein Knochenmarksbefall beschrieben. Mit dem Ausmaß der Milzbeteiligung nimmt auch die Wahrscheinlichkeit für einen disseminierten Befall einschließlich Leber- und Knochenmarksinfiltration zu. Weitere Risikofaktoren, die mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind, lauten: großer Mediastinaltumor ( $> 1/3$  des Thoraxdiameter), extranodaler Befall, hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit ( $> 50$  mm in der ersten Stunde ohne vorhandene B-Symptome oder  $> 30$  mm in der ersten Stunde bei vorliegenden B-Symptomen), Befall von mehr als 2 Lymphknotenregionen und ein massiver Milzbefall (mehr als 5 Knoten oder diffuser Befall) (Fuchs, 2007).

## **1.2 Therapie des Morbus Hodgkin**

Historisch stellte die Bestrahlung die Hauptsäule der Lymphomtherapie dar. Erste Ansätze waren 1939 durch Gilbert und 1950 durch Peters unternommen worden (Gilbert, 1939; Peters, 1950). In den 60er Jahren wurde die Chemotherapie ergänzt und das MOPP-Schema durch DeVita etabliert (DeVita et al., 1970). Seither gab es stetige Verbesserungen in den Bestrahlungstechniken und chemotherapeutischen Regimen [u. a. Einführung von ABVD (Bonadonna und Santoro, 1982) und BEACOPP (Diehl et al., 2003)]. In Tabelle 2 wird die Chemotherapie bei Morbus Hodgkin dargelegt. Die Chemotherapie besitzt beim Morbus Hodgkin die höchste Effizienz und ist daher mittlerweile Primärtherapie, auf die lokale Tumorkontrolle hat jedoch die Bestrahlung das beste Ergebnis und ist damit eine sinnvolle adjuvante Therapie, die das Gesamtüberleben steigert (Raemaekers et al., 2014).

TABELLE 2: Geläufige Chemotherapie regime bei M. Hodgkin. ♀ = für Mädchen, ♂ = für Jungen.

Regime	Medikament	Dosierung	Applikation	Anwendungstag
MOPP	Mechlorethamin	6 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 8
	Vincristin	1,4 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 8
	Procarbacin	100 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-14
	Prednison	40 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-14
Stanford V	Doxorubicin	25 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 15
	Vinblastin	6 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 15
	Mechlorethamin	6 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1
	Vincristin	14 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	8, 22
	Bleomycin	5 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	8, 22
	Etoposid	60 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	15, 16
	Prednison	40 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	jeden 2. Tag
COPP	Cyclophosphamid	500 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 8
	Vincristin	1,5 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 8
	Prednison	40 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-15
	Procarbacin	100 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-15
ABVD	Adriamycin	25 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 15
	Bleomycin	10 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 15
	Vinblastin	6 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 15
	Dacarbacin	375 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 15
BEACOPP <sub>basis</sub>	Bleomycin	10 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	8
	Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1-3
	Adriamycin	25 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1
	Cyclophosphamid	650 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1
	Vincristin	1,4 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	8
	Procarbacin	100 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-7
	Prednison	40 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-14
BEACOPP <sub>eskaliert</sub>	Bleomycin	10 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	8
	Etoposid	190 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1-3
	Adriamycin	29 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1
	Cyclophosphamid	650 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1
	Vincristin	1,4 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	8
	Procarbacin	100 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-7
	Prednison	40 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-14
OPPA ♀	Vincristin	1,5 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 8, 15
	Procarbacin	100 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-15
	Prednison	60 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-15
	Adriamycin	40 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 15
OEPA ♂	Vincristin	1,5 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 8, 15
	Etoposid	125 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	3-6
	Prednison	60 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-15
	Adriamycin	40 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 15
COPDAC	Cyclophosphamid	500 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 8
	Vincristin	1,5 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 5
	Prednison	40 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-15
	Dacarbacin	250 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1-3

Durch synergistische Effekte beider Therapien in einer kombinierten Modalität lassen sich einerseits Chemotherapiezyklen verkürzen und intensivieren, sowie andererseits Zielvolumina und Dosis einer Bestrahlung reduzieren. Die operative Versorgung dient nur der histologischen Materialgewinnung, besitzt aber ansonsten keinen Stellenwert.

Durch die historischen Arbeiten von Mussoff (Mussoff et al., 1964; Mussoff und Boutis, 1968; Mussoff et al., 1985) zeigten sich einige wesentliche Erkenntnisse, welche bis heute Gültigkeit haben. Wichtig für eine effektive Behandlung sind daher die exakte Definition des Zielvolumens, die Wahl der Bestrahlungsfelder und Bestrahlungstechnik unter Zuhilfenahme modernster Bestrahlungsplanungstechniken, sowie die Festlegung der Gesamt- und Einzeldosis. In allen Punkten sind im Laufe der Zeit deutliche Fortschritte gemacht worden.

Klassischerweise erfolgte im Konzept der Extended-Field die Bestrahlung oberhalb des Zwerchfells mittels Mantelfeld, obwohl dies nicht völlig der Definition der Extended-Field-Bestrahlung entspricht (Kaplan, 1962). Die Feldgrenzen reichten kranial vom Mastoid bis kaudal ans Zwerchfell (meist Unterkante BWK 10) und lateral bis an die proximalen Humeri. Üblicherweise erfolgten die Ausblockung der Lunge mittels individuell geformter Lungenblöcke, des Herzens durch subkarinale Blöcke, sowie die Ausblockung von Kehlkopf, Humeruskopf, Rückenmark. Die Felder wurden opponierend ap-pa angeordnet. Infradiaphragmal erfolgte die Bestrahlung mittels umgekehrten Y-Feldes entlang der paraaortalen, iliakalen und inguinalen Lymphknoten. Teilweise wurde die Milz mit Milzstil eingeschlossen.

Im Laufe der Zeit entwickelten sich die Konzepte der Involved-Field-, Involved-Node- und Involved-Site-Bestrahlung. Tabelle 3 verdeutlicht die Unterschiede in der Zielvolumendefinition.

*TABELLE 3: Zielvolumendefinition für verschiedene Bestrahlungsmodalitäten*

<b>Zielvolumen</b>	<b>Zielvolumendefinition</b>
Extended Field	klinisch befallene Lymphknotenregion und benachbarte Lymphknotenregionen
Involved Field	klinisch befallene Lymphknotenregion
Involved Node	klinisch befallene Lymphknoten
Involved Site	klinisch befallene Lymphknoten einschließlich eines individuellen Sicherheitssaumes

Bei der Involved-Field-Bestrahlung wurde die Feldgröße deutlich reduziert, da nur die klinisch befallene Lymphknotenregion eingeschlossen wurde. Eine weitere Reduktion erfolgt durch die Involved-Node-Bestrahlung, in der nicht mehr die anatomisch zusammenhängenden Lymphknoten, sondern nur einzelne pathologische Lymphknoten behandelt werden. Die Involved-Site-Therapie stellt eine Sonderform der Involved-Node-Behandlung dar, in der zur Bestrahlungsplanung keine ausreichende initiale Bildgebung vor Beginn der Chemotherapie zur Verfügung steht oder die Fusion der bildgebenden Diagnostik vor und nach Chemotherapie nicht möglich ist. Für die Bestrahlungsplanung müssen daher die initial befallenen Lymphknoten aus den zur Verfügung stehenden Informationen in das Planungs-CT integriert werden.

Auch die klassische ap-pa Anordnung der Strahlenfelder wird zunehmend durch neuere Methoden (u.a. IMRT, Arc-Therapie, Tomotherapie) verdrängt.

Hinsichtlich der notwendigen Behandlungsdosis zeigte sich eine sigmoidale Dosis-Wirkungs-Beziehung. So konnte gezeigt werden, dass bei alleiniger Bestrahlung mit 20 Gy eine Tumorkontrolle von 75-80%, bei 40 Gy eine Tumorkontrolle von 95% und bei 44 Gy eine Tumorkontrolle von 98,5 % erbrachte (Kaplan, 1966; Kaplan, 1980; Musshoff et al., 1964; Musshoff und Boutis, 1968; Mussoff et al., 1985). Dühmke et al. (1996) definierten eine obere Grenzdosis von 30 Gy als ausreichend. In Kombination mit einer vorgeschalteten Chemotherapie konnte die Gesamtdosis zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms weiter gesenkt werden.

Der aktuelle Therapiestandard für Erwachsene entsprechend der S3-Leitlinie von 2013 ist eine kombinierte Radiochemotherapie bei frühen Stadien mit 2 Zyklen ABVD gefolgt von einer Involved-Field-Bestrahlung mit kumulativ 20 Gy, bei intermediären Stadien mittels 2 Zyklen BEACOPP<sub>eskaliert</sub> und 2 Zyklen ABVD gefolgt von 30 Gy Involved-Field-Bestrahlung, sowie bei fortgeschrittenen Stadien mit 6 Zyklen BEACOPP<sub>eskaliert</sub> gefolgt von einer Involved-Field-Bestrahlung mit 30 Gy von PET-positiven Lymphomresten. Patienten älter als 60 Jahre sollten aufgrund der Akuttoxizität des BEACOPP<sub>eskaliert</sub>-Regimes stattdessen eine zytostatische Behandlung entsprechend des ABVD-Schemas erhalten (Engert et al., 2013).

Die Therapie pädiatrischer Patienten unterscheidet sich deutlich von der erwachsener Patienten. Aufgrund der guten Heilungsrate und dem resultierenden hohen Anteil an Langzeitüberlebenden ist die Minimierung von Therapietoxizitäten und Vermeidung von Sekundärmalignomen ein wesentlicher Aspekt. So besteht die Behandlung prinzipiell wie bei Erwachsenen aus einer kombinierten Radiochemotherapie, welche aber den Erforderlichkeiten bei kindlichen Patienten angepasst wurde (Mauz-Körholz et al., 2015).

In den genutzten Chemotherapien wurde die Anwendung von Alkylantien reduziert und die Anzahl der Zyklen individuellen Risikofaktoren angepasst (Mauz-Körholz, 2015). Procarbazin wurde aufgrund der resultierenden Fertilitätsstörungen bei männlichen Patienten eliminiert. Etoposid fand zusätzlich zum Doxorubicin Anwendung, um die kumulative Anthrazyklin-Dosis zu reduzieren. Mädchen erhalten daher das OPPA-Regime und bei intermediären oder fortgeschrittenen Stadien zusätzlich COPP. Die Jungen werden dagegen mit der Kombination OEPA bzw. COPDAC behandelt (siehe auch Tabelle 2).

Zusätzlich erfolgt die weitere Therapieplanung mittels Anwendung einer Positron-Emissionstomographie (PET) nach Chemotherapie. Bei diesem Restaging lässt sich frühzeitig ein Therapieansprechen feststellen und die weitere Therapie dementsprechend steuern. Für bestimmte Konstellationen ist sogar ein gänzlicher Verzicht auf eine weitere Bestrahlung möglich. Hierdurch können zum einen die Strahlen-assoziierten Spätfolgen vermieden werden, zum anderen erhöht sich dadurch jedoch die Rezidivrate. Eine folgende intensiviertere Rezidiv-Therapie kann daher öfter notwendig werden. Im Gegensatz zu den Erwachsenen wird diese aufgrund des besseren Allgemeinzustandes der Kinder allerdings tendenziell besser toleriert (Körholz et al., 2014).

Auch eine generelle Intensivierung und Optimierung der Polychemotherapie kann eine Strahlentherapie zukünftig eventuell vollständig kompensieren (Engert et al., 2012).

Der aktuelle Therapiestandard kindlicher Hodgkin-Lymphom-Patienten orientiert sich an den Ergebnissen der GPOH HD 2002-Studie (Mauz-Körholz et al., 2010) und ist in Tabelle 4 dargestellt. Eine Leitlinie aus dem Jahr 2007 (Claviez et al., 2008) wird derzeit überarbeitet.

TABELLE 4: Aktueller stadienorientierter Standard in der Therapie von Hodgkinpatienten.  
 ♀ = für Mädchen, ♂ = für Jungen, \* = erhöhte Etoposiddosis (125 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 2-6).

	Stadium		Therapie
Erwachsene	früh	I, II ohne Risikofaktoren	2 x ABVD + 20 Gy IFRT
	intermediär	I, IIA mit Risikofaktoren II B mit hoher BSG oder mehr als 3 involvierten Lymphknoten	2 x BEACOPP <sub>eskaliert</sub> + 2 x ABVD + 30 Gy IFRT
	fortgeschritten	IIBE, IIB mit großem Bulk III, IV	6 x BEACOPP <sub>eskaliert</sub> + 30 Gy IFRT
Kinder	früh	I, IIA	2 x OPPA♀/OE*PA♂ + 19,8 Gy IFRT bei fehlender Remission
	intermediär	IE, IIB, IIEA, IIIA	2 x OPPA♀/OE*PA♂ + 2x COPP/COPDAC + 19,8 Gy IFRT
	fortgeschritten	IIEB, IIIB, IIIEA, IV	2 x OPPA♀/OE*PA♂ + 4 x COPP/COPDAC + 19,8 Gy IFRT

Zur Qualitätssicherung und Therapieoptimierung erfolgen zunehmend mehr Behandlungen im Rahmen von Studien großer internationaler Gesellschaften (ILROG, EORTC, BNLI, GHSG). In Deutschland erfolgen etwa 50% der Behandlungen innerhalb von Studien der German Hodgkin Study Group oder der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (Rancea et al., 2013). Bei Teilnahme an klinischen Studien zeigt sich ein verlängertes progressionsfreies Überleben (Brillant et al., 2007a, 2007b, 2007c).

### 1.3 Kardiale Spätfolgen nach Bestrahlung bei Hodgkin-Lymphom

Aufgrund der hohen Heilungsrate der modernen Lymphomtherapie existieren zunehmend Langzeitüberlebende, deren langfristige Prognose auch durch die Nebenwirkungen der Therapie bestimmt wird.

Verschiedene internationale Studien zeigten eine erhöhte kardial bedingte Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung (van Rijswijk et al., 1987; Henry-Amar et al., 1990; Hancock et al., 1993; Eriksson et al., 2000; Ng et al., 2002; Swerdlow et al., 2007; Castellino et al., 2011). Das relative Risiko für einen Tod durch kardiovaskuläre Erkrankungen nach Therapie für Hodgkin-Lymphom liegt zwischen 2,2 % und 12,7 %. Das führt zu einer absoluten Risikoerhöhung von 9,3 bis 28 pro 100.000 Personenjahre (Hancock et al., 1993; Hoppe et al., 1997; Glanzmann et al., 1998; Eriksson et al., 2000; Aleman et al., 2003; Castellino et al., 2011).

Damit sind nach den Malignom-assoziierten Todesfällen kardiovaskuläre Ereignisse die Haupttodesursache in dieser Patientengruppe. Das erhöhte Risiko persistiert auch 20-30 Jahre nach der Therapie (Ng et al., 2002; Alemann et al., 2003; Swerdlow et al., 2007; Castellino et al., 2011). Das absolute Risiko ist am höchsten für ältere und männliche Patienten (Aleman et al., 2003, Swerdlow et al., 2007; Castellino et al., 2011). Ursächlich dafür ist zum einen ein erhöhter Anteil kardiovaskulärer Risikofaktoren und zum anderen eine erhöhte Prävalenz zum Therapiezeitpunkt bereits bestehender kardiovaskulärer Erkrankungen. Weibliches Geschlecht und junges Alter bei Behandlung ist mit einem hohen relativen Risiko für kardiale Morbiditäten und einer hohen standardisierten Mortalitätsrate verbunden (Adams et al., 2003; Hancock et al., 1993a).

Weitere Einflussfaktoren auf die Mortalität sind die Strahlendosis (Hancock et al., 1993a, 1993b), exponiertes Herzvolumen (Gagliardi et al., 2001), Bestrahlungstechnik (Nixon et al., 1998; Boivin et al., 1992) und die Länge des Follow-up (Hancock et al., 1993b; Reinders et al., 1999).

Das Spektrum der kardialen Spätfolgen ist breit. In der Vergangenheit wurden überwiegend Akuttoxizitäten des Perikards beobachtet. Durch die historischen Bestrahlungstechniken, bei denen ein größerer Teil des Herzens mit zum Teil hohen Dosen bestrahlt wurden, kam es häufig zu Perikarditiden. Diese waren verbunden mit linksthorakalen Schmerzen und Perikardreiben. Im Falle eines Perikardergusses bestünde die Möglichkeit einer Tamponade mit folgender akuter Herzinsuffizienz, die eine Perikardpunktion erfordern würde. Im Falle einer Perikarditis constrictiva, welche ebenfalls zu einer Herzinsuffizienz führt, wäre eine Perikardektomie notwendig.

Durch die Reduktion der Zielvolumina und eine Begrenzung der Strahlendosis beobachtete man im Laufe der Zeit ein Abfall der perikardialen Komplikationsrate (Carmel et al., 1976; Martin et al., 1975; Pohjola-Sintonen et al., 1987; Arsenian, 1991). Als häufigste Spätfolge wird daher derzeit die koronare Herzkrankheit gesehen mit einer erhöhten Inzidenz für akute Myokardinfarkte. Das relative Risiko wird durch eine Bestrahlung auf das 2,6-fache (Boivin et al., 1992) bis 3,6-fache (Aleman et al., 2007) erhöht. Dies entspricht einer absoluten Risikoerhöhung von 35,7 pro 10.000 Patientenjahren (Aleman et al., 2007) und führt zu einem erheblichen Anteil an Patienten, welche eine koronare Intervention in Form einer Bypass-Operation oder PTCA erfordern (Galper et al., 2011; Heidenreich et al., 2007; Rademaker et al., 2008).

Weiterhin kommt es auch zu Alterationen an den Herzklappen (Aleman et al., 2007; Galper et al., 2011; Heidenreich et al., 2003, 2004; Adams et al., 2004). Adams et al. (2004) fanden 42% signifikante Vitien in der transthorakalen Echokardiographie. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Zeitintervall nach der Bestrahlung (Heidenreich et al., 2003, 2004). Hierdurch wiederum ist das Risiko für die Notwendigkeit einer Klappenoperation auf das 9,2-fache erhöht (Galper et al., 2011).

Als dritte relevante Pathologie soll die nicht-ischämische Kardiomyopathie genannt werden, welche zur Herzinsuffizienz führt. Es wurde hierfür ein relatives Risiko von 4,9 mit einer absoluten Risikoerhöhung von 256 pro 10.000 Patientenjahre ermittelt (Aleman et al., 2007). Neben der Einschränkung der systolischen Pumpfunktion konnte auch eine hohe Prävalenz an diastolischen Funktionsstörungen nachgewiesen werden (Heidenreich et al., 2005). Adams et al. (2004) sahen bei 22% der untersuchten Patienten Zeichen für eine restriktive Kardiomyopathie.

Seltenere Folgen einer mediastinalen Bestrahlung sind Herzrhythmusstörungen durch eine Affektion der Reizleitungsbahnen. Die eben genannten Autoren (Adams et al., 2004) fanden demgegenüber bei 75% der untersuchten Patienten Reizleitungsdefekte, welche aber keine relevanten Rhythmusstörungen zur Folge hatten.

## 2. Zielstellung

Aufgrund der beschriebenen erhöhten kardialen Komplikationsraten wurde diese Arbeit durchgeführt, um besonders gefährdete Risikoregionen des Herzens zu lokalisieren und die Dosen an bestimmten Herzstrukturen zu quantifizieren.

Den Ergebnissen der Literaturrecherche zufolge haben die meisten Autoren nur eine ungenaue Zuordnung zwischen relevanten Pathologien und Bestrahlungsdosis ermitteln können. Eine exakte dreidimensionale Rekonstruktion zwischen applizierter Bestrahlung und letztlich resultierender Dosis an individuellen Strukturen wurde bisher nicht durchgeführt.

Da viele relevante Pathologien einer direkten Dosis-Wirkungsbeziehung folgen, müssten sich hohe Dosiswerte daher erwartungsgemäß an ebenen Strukturen finden lassen, die im Langzeitverlauf häufig mit Spätfolgen assoziiert sind.

Ebenfalls soll ein Vergleich zwischen unterschiedlichen Bestrahlungsregimen und -techniken gezogen werden. Hierbei soll untersucht werden, ob die Verkleinerung der Feldgrößen von Extended-Field hin zu Involved-Field mit einer Reduktion der Dosis an kardialen Strukturen assoziiert ist. Weiterhin soll herausgefunden werden, ob individuelle Bestrahlungstechniken zu einer weiteren Verbesserung der Dosisverteilung führen.

Durch die Verbesserung des Verständnisses zwischen der Anwendung typischer Bestrahlungstechniken und den daraus resultierenden individuellen Dosen könnten diese Untersuchungen dazu dienen, die Bestrahlung bei Morbus Hodgkin künftig zu optimieren. Dadurch wären weniger Patienten von kardialen Spätfolgen betroffen, beziehungsweise wäre das kardiovaskuläre Outcome dieser Patienten deutlich besser.

Letztlich lassen sich auch retrospektiv Risikopatienten identifizieren, welche mit den bisher üblichen Konzepten behandelt wurden und deren künftige Nachsorge verbessert werden könnte.

# 3. Patienten und Methoden

## 3.1 Patienten

Im Zeitraum von Januar 1997 bis April 2010 behandelte man in der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Halle (Saale) insgesamt 67 Patienten mit Morbus Hodgkin. Dabei wurden für diese Untersuchung 35 Patienten ausgeschlossen, die keine thorakale Bestrahlung erhielten oder deren Strahlentherapiepläne nicht vollständig aus dem Archiv rekonstruiert werden konnten. Es wurden letztendlich Ergebnisse von 32 Patienten aufgearbeitet und ausgewertet. Dabei handelt es sich um 5 Patienten, die mittels Extended-Field-Konzept therapiert und 27 Patienten, welche mit Hilfe des Involved-Field-Konzeptes bestrahlt wurden. In der zuletzt genannten Gruppe befand sich ein Anteil von 4 Patienten, welche nicht über konventionell opponierende Gegenfelder bestrahlt wurden, sondern mittels alternativer individuell-kollimierter Mehrfeld-Technik. Diese Subgruppe wurde bei der Auswertung gesondert berücksichtigt. In den Abbildungen 1 bis 3 sind typische Bestrahlungspläne für jede Technik beispielhaft dargestellt.

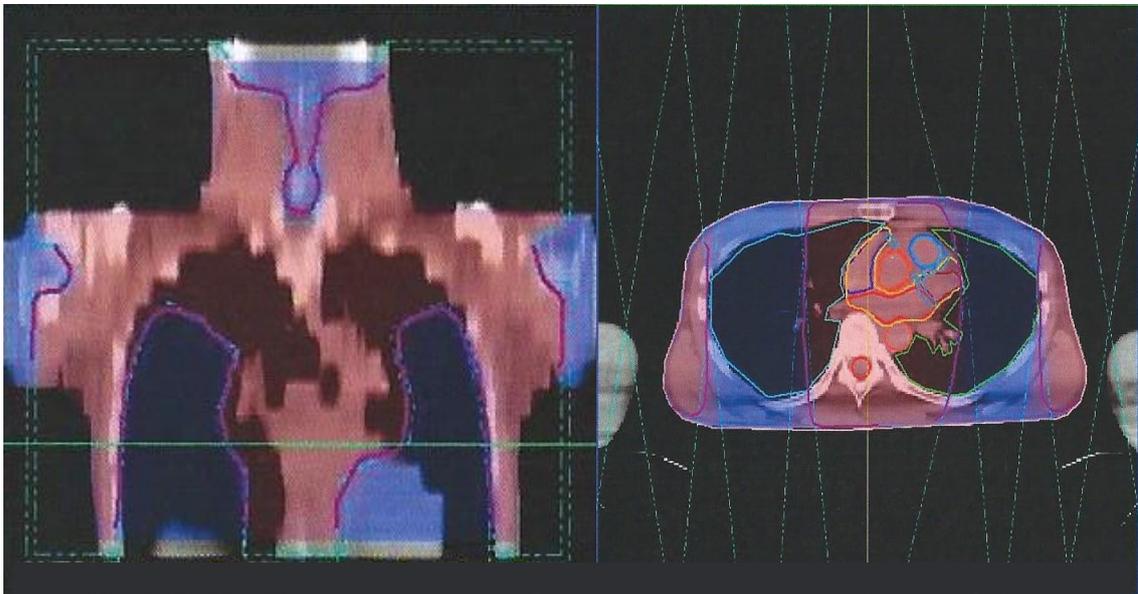
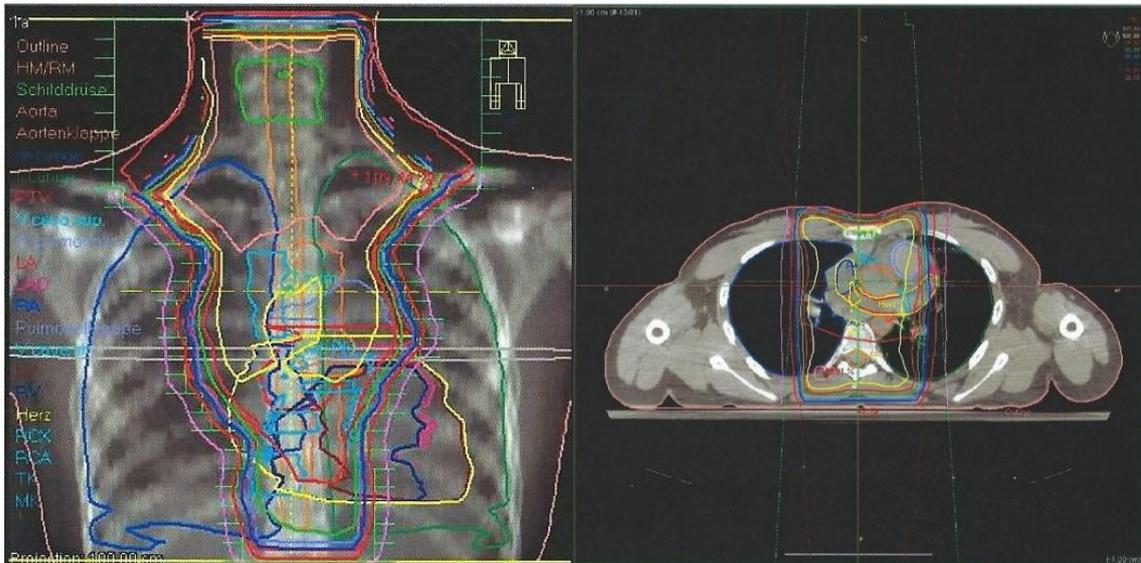
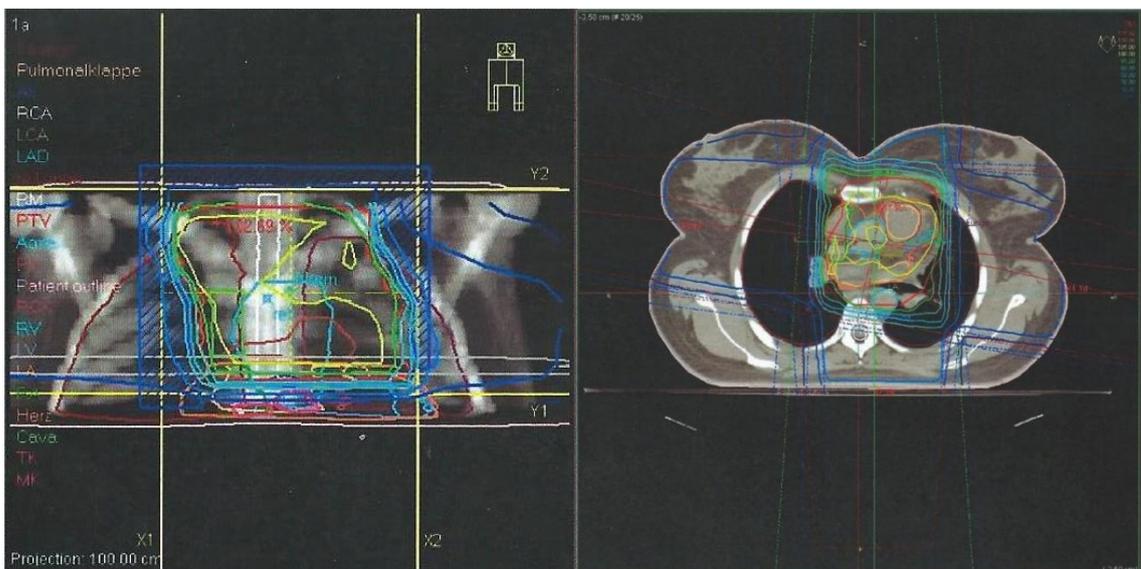


ABBILDUNG 1: *Beispielhafte Darstellung eines typischen Patienten mit Extended-Field-Bestrahlung in individueller Mehrfeld-Technik*



**ABBILDUNG 2:** Beispielhafte Darstellung eines typischen Patienten mit Involved-Field-Bestrahlung und klassischen Gegenfeldern



**ABBILDUNG 3:** Beispielhafte Darstellung eines typischen Patienten mit Involved-Field-Bestrahlung in individueller Mehrfeld-Technik

Bei den untersuchten Patienten handelte es sich um etwa gleichviele Frauen und Männer. Das Alter bei Diagnosestellung lag zwischen 7 und 75 Jahren mit einem Häufigkeitsgipfel um das 20. Lebensjahr. Bei den meisten Patienten lag ein Stadium II vor. Die dominierende Histologie war die noduläre Sklerose (69% der Patientenkohorte). Etwa bei der Hälfte existierten B-Symptome, wie unklares Fieber, erheblicher Gewichtsverlust (mehr als 10% innerhalb von 6 Monaten) oder Nachtschweiß. Bei 27 Patienten bestanden Risikofaktoren in Form eines großen Mediastinaltumors, extranodalen Befalls, massiven Milzbefalls, einer erhöhten Blutsenkung oder mehr als 2 befallenen Lymphknotenarealen.

Neben der mediastinalen Manifestation waren am häufigsten supraklavikuläre, gefolgt von zervikalen Lymphknoten betroffen. Bei mindestens 11 Patienten bestanden bereits vor der Therapie kardiovaskuläre Risikofaktoren. Alle Patienten erhielten eine potentiell kardiotoxische Chemotherapie bestehend aus Anthrazyklinen. Bei einem Teil enthielt das Therapieprotokoll auch Alkylantien in Form von Cyclophosphamid (62,5% aller Patienten). Weitere Patientencharakteristika können der Tabelle 5 entnommen werden.

*TABELLE 5: Patientencharakteristika der 32 untersuchten Patienten.*

*Dargestellt sind die absoluten Patientenzahlen mit der jeweiligen Eigenschaft (n) und prozentual bezogen auf die gesamte Patientenzahl von 32 Patienten (%). Die Angabe des p-Wertes erfolgt metrisch nach Mann-Whitney-U (<sup>1</sup>) oder nach chi<sup>2</sup> (<sup>2</sup>). Waren individuelle Charakteristika nicht aus der jeweiligen Akte zu entnehmen, wurden sie als unbekannt kategorisiert. BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit.*

		gesamt	Extended-Field-Bestrahlung	Involved-Field-Bestrahlung	p-Wert
		n (%)	n (%)	n (%)	
	Anzahl	32 (100%)	5 (15,6%)	27 (84,4%)	
Geschlecht	männlich	14 (43,8%)	3 (9,4%)	11 (34,4%)	0,425 <sup>2</sup>
	weiblich	18 (56,3%)	2 (6,3%)	16 (50,0%)	
Alter bei Diagnose	Minimum	7	56	7	0,250 <sup>1</sup>
	Maximum	75	56	75	
	Median	39,0	56,0	22,0	
	Mittelwert	41,8	56,0	27,6	
	unbekannt	6 (18,8%)	4 (12,5%)	2 (6,3%)	
Alter bei Therapie	Minimum	8	14	8	0,264 <sup>1</sup>
	Maximum	75	65	75	
	Median	26,0	29,0	23,0	
	Mittelwert	33,2	38,4	28,0	
Stadium	I	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,002 <sup>2</sup>
	II	20 (62,5%)	0 (0,0%)	20 (62,5%)	
	III	2 (6,3%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)	
	IV	5 (15,6%)	0 (0,0%)	5 (15,6%)	
	unbekannt	5 (15,6%)	4 (12,5%)	1 (3,1%)	
B-Symptome	ja	15 (46,9%)	1 (3,1%)	14 (43,8%)	0,362 <sup>2</sup>
	nein	12 (37,5%)	0 (0,0%)	12 (37,5%)	
	unbekannt	5 (15,6%)	4 (12,5%)	1 (3,1%)	
Risiko-faktoren	großer Mediastinaltumor	4 (12,5%)	0 (0,0%)	4 (12,5%)	0,870 <sup>2</sup>
	extranodaler Befall	4 (12,5%)	0 (0,0%)	4 (12,5%)	
	massiver Milzbefall	1 (3,1%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)	
	erhöhte BSG	7 (21,9%)	1 (3,1%)	6 (18,8%)	
	> 2 Lymphknoten	11 (34,4%)	1 (3,1%)	10 (31,3%)	
	keine	2 (6,3%)	0 (0,0%)	2 (6,3%)	
	unbekannt	12 (37,5%)	3 (9,4%)	8 (25,0%)	

Fortsetzung TABELLE 5: Patientencharakteristika der 32 untersuchten Patienten.

		gesamt	Extended-Field-Bestrahlung	Involved-Field-Bestrahlung	p-Wert
		n (%)	n (%)	n (%)	
Risiko-faktoren	Diabetes mellitus	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Adipositas	5 (15,6%)	0 (0,0%)	5 (15,6%)	
	arterielle Hypertonie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)	
	Rauchen	4 (12,5%)	0 (0,0%)	4 (12,5%)	
	Pille	2 (6,3%)	0 (0,0%)	2 (6,3%)	
	unbekannt	7 (21,9%)	4 (12,5%)	3 (9,4%)	
Histologie	lymphozytenreich	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,664 <sup>2</sup>
	noduläre Sklerose	22 (68,8%)	1 (3,1%)	21 (65,6%)	
	Mischtyp	4 (12,5%)	0 (0,0%)	4 (12,5%)	
	unbekannt	6 (18,8%)	4 (12,5%)	2 (6,3%)	
betroffene Regionen	Waldeyer	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0,001 <sup>2</sup>
	Rachenring	18 (56,3%)	0 (0,0%)	18 (56,3%)	
	cervikal	19 (59,4%)	0 (0,0%)	19 (59,4%)	
	supraklavikulär	8 (25,0%)	0 (0,0%)	8 (25,0%)	
	infraklavikulär	9 (28,1%)	0 (0,0%)	9 (28,1%)	
	axillär	28 (87,5%)	1 (3,1%)	27 (84,4%)	
	mediastinal	6 (18,8%)	0 (0,0%)	6 (18,8%)	
	hilär	3 (9,4%)	0 (0,0%)	3 (9,4%)	
	paraaortal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	inguinal	5 (15,6%)	0 (0,0%)	5 (15,6%)	
	sonstige LK	3 (9,4%)	1 (3,1%)	2 (6,3%)	
	Milz	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (28,1%)	
	extranodaler Befall	5 (15,6%)	4 (12,5%)	1 (3,1%)	
Therapie in Studie	HD 8	1 (3,1%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)	0,001 <sup>2</sup>
	HD 9	1 (3,1%)	1 (3,1%)	0 (0,0%)	
	HD 11	5 (15,6%)	0 (0,0%)	5 (15,6%)	
	HD 12	3 (9,4%)	0 (0,0%)	3 (9,4%)	
	HD 14	6 (18,8%)	0 (0,0%)	6 (18,8%)	
	HD 15	1 (3,1%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)	
	GPOH HD 95	7 (21,9%)	0 (0,0%)	7 (21,9%)	
	GPOH HD 2002	2 (6,3%)	0 (0,0%)	2 (6,3%)	
	keine	1 (3,1%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)	
	unbekannt	5 (15,6%)	4 (12,5%)	1 (3,1%)	
Gesamt-dosis	Minimum	19,8 Gy	20,0 Gy	19,8 Gy	0,016 <sup>1</sup>
	Maximum	40,6 Gy	40,6 Gy	39,6 Gy	
	Median	30,0 Gy	37,8 Gy	30,0 Gy	
	Mittelwert	29,2 Gy	35,4 Gy	28,0 Gy	

Es zeigte sich bei der Bestrahlungsdosis ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen. Bei der Extended-Field-Bestrahlung wurde im Median eine höhere Dosis von 37,8 Gy, als bei der Involved-Field-Bestrahlung (30,0 Gy) verordnet.

## **3.2 Methoden**

### **3.2.1 Rekonstruktion der Datensätze**

Die archivierten Strahlentherapiepläne lagen in verschiedenen Datenbankensystemen vor. Patientendaten aus dem Helax TMS (Fa. Nordion, Ottawa, Kanada) wurden aus dem Archiv zurückgeladen und in das Oncentra Masterplan (Fa. Nucletron, Columbia, USA) überführt, sodass eine einheitliche Auswertung erfolgen konnte. Primär mit Masterplan erstellte Pläne wurden direkt in dieses System rekonstruiert. Letztendlich lagen die ursprünglich erstellten Bestrahlungsplanungs-CT's mit den Zielvolumina PTV/CTV/GTV, die technischen Daten (Strahlengang, Art), bestehende Blöcke zur Schonung von Risikoorganen und die bereits konturierten Risikoorgane vor.

### **3.2.2 Konturierung kardiovaskulärer Strukturen**

Die Konturierung der kardiovaskulären Risikostrukturen im Mediastinum fand nach folgenden Vorgaben von Feng et al. (2011) statt. Hierunter zählten:

- die Herzhöhlen (linker Vorhof, rechter Vorhof, linker Ventrikel, rechter Ventrikel)
- die Herzklappen (Aortenklappe, Pulmonalklappe, Mitralklappe, Trikuspidalklappe)
- die Herzkranzgefäße (linker Hauptstamm, Ramus interventricularis anterior, Ramus circumflexus, rechte Herzkranzarterie)
- die großen thorakalen Gefäße (Aorta, V. cava superior, V. cava inferior, Pulmonalarterie)

Die Konturierung der Aorta thoracalis erfolgt von der Aortenklappe kontinuierlich bis zum Durchtritt durch das Zwerchfell. Die V. cava superior wurde ab Zusammenfluss beider Venae brachiocephalicae bis zum rechten Vorhof berücksichtigt. Die V. cava inferior wurde ab Durchtritt durch das Zwerchfell bis zur Einmündung in den rechten Vorhof markiert. Die Konturierung der Arteria pulmonalis fand von der Pulmonalklappe bis zur Aufzweigung des Truncus pulmonalis in die Lappenarterien statt.

Im klinischen Alltag wird teilweise das Herz als gesamte Struktur zur Risikostratifizierung eingezeichnet. Zur Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit mit der herkömmlichen konventionellen Betrachtung wurde auch hier das Herz als gesamtes Risikoorgan konturiert. Die Konturierung der kardialen Strukturen erfolgte unter Supervision eines erfahrenen Radiologen (D.S.).

### **3.2.3 Kalkulation von Dosiswerten**

Im Anschluss an die Festlegung der Risikovolumina in den Strahlentherapieplänen erfolgte die Dosis-Volumen-Berechnung mit Hilfe des Collapsed-Cone-Algorithmus. Hierbei wurden Dosis-Volumen-Histogramme mit absoluten Dosiswerten in Gy erzeugt und diese weiterhin in relative Dosiswerte in Prozent (bezogen auf die mediastinale Gesamtdosis) umgerechnet.

Hintergrund ist, dass die absolute Dosis die biologische Wirkung auf das Gewebe klassifiziert und im Gegensatz dazu die relative Dosis genutzt werden kann, um Technik-spezifische Bereiche mit Überdosierung zu identifizieren, die bei der primären Bestrahlungsplanung eine besondere Berücksichtigung benötigen.

Die erstellten Dosis-Volumen-Histogramme zeigten für jeden individuellen Patienten die minimale, die maximale, die mediane und die mittlere Dosis an der jeweiligen betrachteten Struktur und zusätzlich die Standardabweichung vom Mittelwert.

### **3.2.4 Statistische Auswertung**

Für die Gesamtauswertung wurden die Einzelwerte an den entsprechenden Strukturen innerhalb der Untergruppen (Extended-Field, Involved-Field – Gegenfeld-Technik, Involved-Field – Mehrfeld-Technik) mit Hilfe des Medianes zusammengefasst. Es ergab sich also beispielsweise der Median, welcher alle minimalen Dosen an der Aorta für die in Extended-Field-Technik bestrahlten Patienten abbildete. Die statistische Auswertung fand mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes (SPSS Statistics 24, IBM, Ehningen, Deutschland) statistisch statt.  $p$ -Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant bewertet. Werte zwischen 0,05 und 0,1 zeigten einen statistischen Trend an. Für die statistische Testung von mehr als 2 Parametergruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet mit anschließender Post-hoc-Analyse nach Dunn-Bonferoni (SPSS Statistics 24, IBM, Ehningen, Deutschland). Auch hier betrug das Signifikanzniveau 5%.

### **3.2.5 Koronare Dosisauswertung**

Weiterhin wurden die Koronargefäße gesondert betrachtet. Es erfolgten zusätzlich punktuelle Dosismessungen in der Lumenmitte entlang des Gefäßverlaufs beginnend ostial bis in die distale Peripherie. Zu jedem Punkt wurde simultan auch die Entfernung vom Gefäßabgang in Millimeter ermittelt. Für jede der drei Koronarien erfolgte die grafische Darstellung anhand eines Dosis-Verlaufs-Diagramms.

# 4. Ergebnisse

## 4.1 Verschreibungsdosis und rekonstruierte Strukturen

Die mediane Verschreibungsdosis für alle Patienten betrug 30,0 Gy. Mit 37,8 Gy war sie in der Extended-Field-Gruppe jedoch signifikant höher als in der Involved-Field-Gruppe (30,0 Gy).

Nicht alle Strukturen ließen sich bei den individuellen Patienten konturieren. Aufgrund der teilweise großen Schichtdicke (sie variierte zwischen 2,5 und 10 mm) und dem fehlenden Einsatz von Kontrastmittel waren einzelne Strukturen nicht darstellbar. Insgesamt konnten 517 von 544 möglichen Strukturen ausgewertet werden. Am häufigsten ließen sich die großen thorakalen Gefäße im oberen Mediastinum rekonstruieren (z.B. Aorta in 32 von 32 möglichen Fällen), am seltensten dagegen die V. cava inferior im unteren Mediastinum (21 von möglichen 32 Fällen).

## 4.2 Dosisbelastung einzelner kardialer Strukturen

Die Ergebnisse aus den Dosis-Volumen-Histogrammen aller 32 Patienten sind in den Tabellen 6 und 7 dargestellt. Es erfolgte die Bildung von Medianen aus den einzelnen Minimum-, Maximum-, Median- und Mittelwert-Dosen.

Trotz der unterschiedlichen Verschreibungsdosen zwischen den einzelnen Techniken ergaben sich nur geringe signifikante Unterschiede. Diese betrafen die Aorta und V. cava superior. Patienten, welche in Extended-Field-Bestrahlung behandelt wurden, wiesen hierbei eine höhere Dosisbelastung auf. Die Maximaldosis in der Aorta war mit 40,6 Gy in der Extended-Field-Gruppe größer als 30,5 Gy in der Involved-Field-Gruppe ( $p = 0,035$ ). Dies zeigte sich auch in der medianen Dosis, welche mit 34,7 Gy in der Extended-Field-Gruppe höher war, als 22,0 Gy in der Involved-Field-Gruppe ( $p = 0,013$ ). Die Median-Dosis der V. cava superior war mit 35,0 Gy ebenfalls in der Extended-Field-Gruppe höher als 29,6 Gy in der Involved-Field-Gruppe ( $p = 0,046$ ). Somit scheint es für bestimmte Strukturen im oberen Mediastinum einen kleinen Vorteil bezüglich der Dosisbelastung bei verringerter Zielvolumendefinition im Sinne eines Involved-Fields zu geben. Bei der Betrachtung der relativen Dosiswerte zeigte sich kein statistischer Unterschied zwischen den Bestrahlungstechniken.

**TABELLE 6: Ergebnisse der Analyse der Dosis-Volumen-Histogramme aller 32 Patienten.**  
Dargestellt sind die Medianwerte der individuellen Parameter (Minimum, Maximum, Median, Mittelwert) als Dosis in Gy. n beschreibt die Gesamtanzahl der jeweils rekonstruierten Strukturen. Die mediastinale Gesamtdosis betrug im Median 30,0 Gy. Mit \* markierte Werte zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen Extended-Field- und Involved-Field-Bestrahlung.

<b>Struktur</b>	<b>n</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Median</b>	<b>Mittelwert</b>
Aorta	32	17,1	<b>30,7*</b>	<b>27,5*</b>	25,7
V. cava superior	32	20,7	30,8	<b>30,0*</b>	29,0
V. cava inferior	21	13,6	17,6	15,7	16,2
Pulmonalarterie	32	21,8	30,0	25,2	25,1
linker Vorhof	32	18,3	26,5	20,7	20,2
rechter Vorhof	31	15,7	26,2	20,3	20,4
linker Ventrikel	31	1,6	23,5	10,7	11,6
rechter Ventrikel	31	2,7	22,3	17,6	16,5
Aortenklappe	31	21,7	22,9	21,9	21,9
Pulmonalklappe	31	22,1	27,8	26,9	25,3
Mitralklappe	30	18,6	21,3	20,1	20,3
Trikuspidalklappe	30	18,2	20,2	19,2	19,1
linker Hauptstamm	30	26,1	26,7	26,6	26,6
R. interventr. ant.	31	2,1	23,5	9,6	12,3
R. circumflexus	31	10,9	26,0	21,9	20,4
rechte Koronararterie	30	15,0	24,0	20,8	20,3
Herz gesamt	31	1,3	28,3	19,0	16,8

**TABELLE 7: Ergebnisse der Analyse der Dosis-Volumen-Histogramme aller 32 Patienten.**  
Dargestellt sind die Medianwerte der individuellen Parameter (Minimum, Maximum, Median, Mittelwert) als relativer Wert bezogen auf die verschriebene mediastinale Gesamtdosis in %. n beschreibt die Gesamtanzahl der jeweils rekonstruierten Strukturen. Die mediastinale Gesamtdosis betrug im Median 30,0 Gy.

<b>Struktur</b>	<b>n</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Median</b>	<b>Mittelwert</b>
Aorta	32	54,0	102,6	96,6	90,6
V. cava superior	32	93,7	102,5	100,1	97,9
V. cava inferior	21	41,7	58,8	50,4	51,8
Pulmonalarterie	32	94,4	101,8	98,2	98,2
linker Vorhof	32	58,0	98,6	87,3	83,1
rechter Vorhof	31	45,6	98,4	74,8	76,2
linker Ventrikel	31	5,1	90,1	35,7	39,5
rechter Ventrikel	31	8,2	91,0	54,4	59,9
Aortenklappe	31	88,7	94,1	91,3	89,3
Pulmonalklappe	31	93,5	98,1	97,4	96,9
Mitralklappe	30	55,3	92,3	85,9	76,0
Trikuspidalklappe	30	57,3	75,1	67,6	67,0
linker Hauptstamm	30	94,9	97,1	96,2	96,3
R. interventr. anterior	31	6,3	95,6	33,5	42,7
R. circumflexus	31	36,2	98,7	82,4	71,8
rechte Koronararterie	30	43,7	91,0	73,6	71,4
Herz gesamt	31	5,5	101,6	61,2	57,3

### 4.3 Dosisbelastung bei individuell-kollimierter Mehrfeld-Technik

Eine weitere Subgruppenanalyse wurde für die Involved-Field-Patienten vollzogen, bei der die klassische Gegenfeld-Technik der individuell-kollimierten Mehrfeld-Technik gegenübergestellt wurde. Die Tabellen 8 und 9 zeigen diese Untersuchung.

Bei dieser Analyse kristallisierten sich mehr statistische Unterschiede als im Vergleich der beiden unterschiedlichen Behandlungskonzepte heraus. Bei der klassischen Gegenfeld-Technik ergab sich eine höhere Dosis an einzelnen Strukturen im Vergleich zur individuellen Mehrfeld-Technik. Betroffen waren die minimale Dosis der Aorta (18,2 Gy vs. 0,4 Gy,  $p = 0,002$ ), die minimale Dosis der V. cava inferior (13,6 Gy vs. 0,6 Gy,  $p = 0,047$ ), die minimale Dosis des linken Vorhofes (19,6 Gy vs. 2,0 Gy,  $p = 0,018$ ), die mittlere Dosis des linken Vorhofes (20,5 Gy vs. 9,5 Gy,  $p = 0,018$ ), die minimale Dosis des rechten Vorhofes (16,0 Gy vs. 1,8 Gy,  $p = 0,009$ ), die mediane Dosis des rechten Ventrikels (17,9 Gy vs. 3,8 Gy,  $p = 0,026$ ), die mittlere Dosis des rechten Ventrikels (18,2 Gy vs. 5,7 Gy,  $p = 0,039$ ), die minimale Dosis der Trikuspidalklappe (18,6 Gy vs. 4,0 Gy,  $p = 0,038$ ), die minimale Dosis des R. circumflexus (11,2 Gy vs. 2,1 Gy,  $p = 0,048$ ), der mittleren Dosis des R. circumflexus (20,9 Gy vs. 6,9 Gy,  $p = 0,032$ ), der minimalen Dosis der A. coronaria dextra (15,0 Gy vs. 1,3 Gy,  $p = 0,020$ ), der medianen Dosis der A. coronaria dextra (20,8 Gy vs. 3,4 Gy,  $p = 0,027$ ), der mittleren Dosis der A. coronaria dextra (20,0 Gy vs. 8,0 Gy,  $p = 0,020$ ), sowie der medianen Gesamtherzdosierung (19,6 Gy vs. 6,6 Gy,  $p = 0,039$ ). Bei der Mitralklappe waren sogar sämtliche DVH-Parameter signifikant unterschiedlich (Minimum 19,8 Gy vs. 3,8 Gy,  $p = 0,038$ ; Maximum 26,1 Gy vs. 4,5 Gy,  $p = 0,019$ ; Median 20,7 Gy vs. 4,1 Gy,  $p = 0,015$ ; Mittelwert 21,0 Gy vs. 4,1 Gy,  $p = 0,015$ ).

Trotz gleicher Verschreibungsdosen (Median 30,0 Gy) lagen die kardialen Struktur Dosen bei Mehrfeld-Technik häufig unter den Struktur Dosen der Gegenfeld-Technik. Signifikant waren die Werte dabei vor allem bei der minimalen Dosis. Für die übrigen Dosisparameter erreichten sie häufig das Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  nicht. Dies könnte durch die geringe Fallzahl von nur 4 Patienten begründet sein. Somit scheint aber die individuelle Mehrfeld-Technik eine bessere kardiale Schonung als bei Verwendung von 2 klassischen opponierenden Gegenfeldern erreichen zu können.

Auch hier erfolgte die Auswertung der prozentualen Dosiswerte bezogen auf die mediastinale Gesamtdosis, obwohl es in diesen Subgruppen keinen Unterschied hinsichtlich der mediastinalen Verschreibungsdosis gab. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

TABELLE 8 Ergebnisse der Analyse der Dosis-Volumen-Histogramme der 4 Patienten mit individuell-kollimierter Mehrfeld-Technik. Dargestellt sind die Medianwerte der individuellen Parameter (Minimum, Maximum, Median, Mittelwert) als Dosis in Gy. n beschreibt die Gesamtanzahl der jeweils rekonstruierten Strukturen. Die mediastinale Gesamtdosis betrug im Median 30,0 Gy. Mit \* markierte Werte zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen klassischer Gegenfeld-Technik und individuell-kollimierter Mehrfeld-Technik.

Struktur	n	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert
Aorta	4	<b>0,4*</b>	31,2	15,2	15,9
V. cava superior	4	5,4	31,8	31,2	26,0
V. cava inferior	3	<b>0,6*</b>	0,9	0,8	0,8
Pulmonalarterie	4	2,7	30,4	14,5	15,7
linker Vorhof	4	<b>2,0*</b>	17,8	8,3	<b>9,5*</b>
rechter Vorhof	4	<b>1,8*</b>	25,1	8,6	9,4
linker Ventrikel	4	1,4	9,8	3,6	5,5
rechter Ventrikel	4	1,6	22,6	<b>3,8*</b>	<b>5,7*</b>
Aortenklappe	4	8,3	8,8	8,6	8,6
Pulmonalklappe	4	8,9	9,1	9,0	9,0
Mitralklappe	4	<b>3,8*</b>	<b>4,5*</b>	<b>4,2*</b>	<b>4,2*</b>
Trikuspidalklappe	4	<b>3,9*</b>	4,5	4,2	4,2
linker Hauptstamm	4	7,2	8,0	7,7	7,6
R. interventr. ant.	4	1,4	7,8	5,0	5,3
R. circumflexus	4	<b>2,1*</b>	8,8	6,5	<b>6,9*</b>
rechte Koronararterie	3	1,3	20,6	<b>3,4*</b>	<b>8,0*</b>
Herz gesamt	4	1,4	25,7	<b>6,6*</b>	8,4

TABELLE 9: Ergebnisse der Analyse der Dosis-Volumen-Histogramme der 4 Patienten mit individuell-kollimierter Mehrfeld-Technik. Dargestellt sind die Medianwerte der individuellen Parameter (Minimum, Maximum, Median, Mittelwert) als relativer Wert bezogen auf die verschriebene mediastinale Gesamtdosis in %. n beschreibt die Gesamtanzahl der jeweils rekonstruierten Strukturen. Die mediastinale Gesamtdosis betrug im Median 30,0 Gy.

Struktur	n	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert
Aorta	4	<b>1,3*</b>	104,1	50,2	52,4
V. cava superior	4	18,0	105,9	103,4	85,7
V. cava inferior	3	<b>2,1*</b>	3,0	2,5	2,5
Pulmonalarterie	4	8,8	100,2	48,0	51,9
linker Vorhof	4	<b>6,7*</b>	59,3	<b>27,7*</b>	<b>31,5*</b>
rechter Vorhof	4	<b>6,0*</b>	83,7	28,5	31,3
linker Ventrikel	4	4,8	<b>32,6*</b>	12,1	18,3
rechter Ventrikel	4	5,2	75,4	<b>12,5*</b>	<b>19,0*</b>
Aortenklappe	4	<b>27,7*</b>	<b>29,2*</b>	<b>28,7*</b>	<b>28,5*</b>
Pulmonalklappe	4	29,7	30,4	30,1	30,1
Mitralklappe	4	<b>12,6*</b>	<b>15,1*</b>	<b>13,9*</b>	<b>13,8*</b>
Trikuspidalklappe	4	<b>13,2*</b>	15,0	13,9	13,9
linker Hauptstamm	4	23,9	26,4	25,5	25,2
R. interventr. anterior	4	4,6	25,7	16,6	17,7
R. circumflexus	4	<b>6,9*</b>	29,0	<b>21,8*</b>	<b>23,0*</b>
rechte Koronararterie	3	<b>4,2*</b>	68,5	<b>11,2*</b>	<b>26,6*</b>
Herz gesamt	4	4,7	85,8	<b>22,1*</b>	28,0

Die bereits in der absoluten Dosiswertbetrachtung festgestellten signifikanten Unterschiede zwischen den Techniken konnten bei der relativen Auswertung ebenfalls festgestellt werden. Zusätzlich zeigten sich in den folgenden Parametern ebenfalls Unterschiede in der Dosisbelastung zum Vorteil der individuellen Mehrfeld-Technik: mediane Dosis linker Vorhof (89,87 % vs. 27,7 %, p = 0,018), maximale Dosis linker Ventrikel (94,2% vs. 32,6%, p = 0,039), mediane Dosis R. circumflexus (82,4 % vs. 21,8 %, p = 0,032) und mediane Dosis A. coronaria dextra (89,2 % vs. 11,2 %, p = 0,020). Auch bei der Aortenklappe ergab sich bei Betrachtung sämtlicher DVH-Parameter eine geringere relative Dosis bezogen auf die mediastinale Verschreibungsdosis in der Mehrfeld-Technik, als in der klassischen Gegenfeld-Technik (Minimum 88,7 % vs. 27,7 %, p = 0,048; Maximum 94,9 % vs. 29,1 %, p = 0,039; Median 94,2 % vs. 28,7 %, p = 0,039; Mittelwert 94,1 % vs. 28,5 %, p = 0,039).

#### 4.4 Anatomische Verteilung belasteter Regionen

Der Vergleich der einzelnen Strukturen untereinander ergab ein zum Teil erheblichen Unterschied hinsichtlich der Dosisbelastung. In Tabelle 10 sind die Strukturen mit ihrer jeweiligen medianen Dosis in absteigender Reihenfolge dargestellt. Die mediane Dosis aller Herzstrukturen bei gesonderter Konturierung des gesamten Herzens wurde speziell hervorgehoben.

*TABELLE 10: Mediane Dosis einzelner Strukturen in absteigender Reihenfolge aller 32 Patienten.*

<b>Struktur</b>	<b>mediane Dosis [Gy]</b>
V. cava superior	30,0
Aorta	27,5
Pulmonalklappe	26,9
LCA	26,6
Pulmonalarterie	25,2
Aortenklappe	21,9
RCX	21,9
RCA	20,8
linker Vorhof	20,7
rechter Vorhof	20,3
Mitralklappe	20,2
Trikuspidalklappe	19,2
<b>Herz gesamt</b>	<b>19,0</b>
rechter Ventrikel	17,6
V. cava inferior	15,7
linker Ventrikel	10,7
LAD	9,6

Es fällt auf, dass die mediane Dosis bei gesonderter Betrachtung einzelner Strukturen zum Teil von der medianen Dosis des gesamten Herzens abweicht. Daher lässt bei Konturierung des gesamten Herzens die mediane Herzdosis wenig Rückschlüsse auf die Dosis an einzelnen Herzstrukturen. Weiterhin fällt auf, dass bestimmte anatomisch lokalisierte Regionen eine besonders hohe Dosis erhalten haben.

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes wurde daher die Dosisbelastung zwischen anatomischen Regionen unabhängig von der Bestrahlungstechnik verglichen. Hierbei erfolgte ein Vergleich zwischen kranial und kaudal, anterior und posterior, sowie links-thorakal und rechts-thorakal.

In der koronaren Ebene wurde zwischen kardialen und suprakardialen Strukturen unterschieden. Zu den hierbei kranial zugerechneten Risikostrukturen gehörte die V. cava superior, sowie die Pulmonalarterie. Kaudale Strukturen waren die V. cava inferior, die Herzhöhlen, sowie sämtliche Klappen und Koronargefäße. Die Aorta konnte nicht berücksichtigt werden, da eine Konturierung im gesamten Bereich durchgeführt wurde, daher ohne Trennung in Ao. ascendens und Ao. descendens, erstere mit rein kranialer Lokalisation und letztere auch mit kaudaler Lokalisation.

In der transversalen Ebene erfolgte die Trennung zwischen anterior und posterior an der Grenze zwischen der Aortenwurzel und dem linken Vorhof. Zu den anterioren Strukturen wurden beide Hohlvenen, der rechte Vorhof, beide Ventrikel, Aorten-, Pulmonal- und Trikuspidalklappen sowie der linke Hauptstamm, die LAD und die A. coron. dextra gezählt. Posteriore Strukturen bestanden aus dem linken Vorhof, der Mitralklappe und dem R. circumflexus.

Die Unterteilung in links- und rechtsthorakale Strukturen erfolgte anhand der Verbindungslinie zwischen Sternum und Brustwirbelkörpern. Hierbei zählten beide Hohlvenen, beide Vorhöfe, sowie Trikuspidalklappe und die A. coron. dextra zu den rechtsthorakalen Strukturen. Der linke Ventrikel, Pulmonal-, Mitralklappe und die übrigen Koronarien (linker Hauptstamm, R. interventr. ant., R. circumflexus) wurden zu den linksthorakalen Strukturen gezählt.

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 11 bis 13 übersichtlich dargestellt. Aufgrund der Vielzahl der Messwerte berechnete sich der p-Wert nach Mann-Whitney-U als asymptotischer Wert.

TABELLE 11: Anatomischer Vergleich der Mediandosen aller 32 Patienten zwischen anterioren und posterioren Strukturen, angegeben als absolute [Gy] und relative Dosiswerte [%]. p-Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

		<b>anterior</b>	<b>posterior</b>	<b>p-Wert</b>
Minimum	Dosis [Gy]	15,7	16,7	0,629
	Dosis [%]	49,5	53,8	0,796
Maximum	Dosis [Gy]	22,4	23,3	0,998
	Dosis [%]	94,3	99,6	0,881
Median	Dosis [Gy]	20,1	20,6	0,433
	Dosis [%]	76,9	85,2	0,750
Mittelwert	Dosis [Gy]	20,0	20,3	0,615
	Dosis [%]	74,3	78,3	0,882

TABELLE 12: Anatomischer Vergleich der Mediandosen aller 32 Patienten zwischen kranialen (suprakardialen) und kaudalen (kardialen) Strukturen, angegeben als absolute [Gy] und relative Dosiswerte [%]. p-Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

		<b>kranial</b>	<b>kaudal</b>	<b>p-Wert</b>
Minimum	Dosis [Gy]	<b>21,3</b>	<b>14,8</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Dosis [%]	<b>91,7</b>	<b>43,5</b>	<b>&lt;0,001</b>
Maximum	Dosis [Gy]	<b>30,5</b>	<b>21,8</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Dosis [%]	<b>102,0</b>	<b>92,8</b>	<b>&lt;0,001</b>
Median	Dosis [Gy]	<b>29,1</b>	<b>20,0</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Dosis [%]	<b>98,5</b>	<b>76,1</b>	<b>&lt;0,001</b>
Mittelwert	Dosis [Gy]	<b>28,1</b>	<b>19,9</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Dosis [%]	<b>97,5</b>	<b>71,8</b>	<b>&lt;0,001</b>

TABELLE 13: Anatomischer Vergleich der Mediandosen aller 32 Patienten zwischen rechtsthorakalen und linksthorakalen Strukturen, angegeben als absolute [Gy] und relative Dosiswerte [%]. p-Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

		<b>rechts</b>	<b>links</b>	<b>p-Wert</b>
Minimum	Dosis [Gy]	15,4	11,4	0,772
	Dosis [%]	43,6	43,8	0,660
Maximum	Dosis [Gy]	22,1	22,3	0,991
	Dosis [%]	93,3	93,9	0,647
Median	Dosis [Gy]	20,0	20,2	0,668
	Dosis [%]	76,4	79,6	0,852
Mittelwert	Dosis [Gy]	19,9	20,1	0,787
	Dosis [%]	74,2	71,3	0,751

Insgesamt kann man postulieren, dass die großen Gefäße kranial des Herzens mit einer höheren Dosis belastet wurden als die einzelnen Herzstrukturen selbst. Die mediane Dosis der suprakardialen Gefäße betrug 29,1 Gy, während die einzelnen Herzstrukturen im Median etwa 20,0 Gy erhielten. Dies resultiert letztlich aus der Tatsache, dass sich das Zielvolumen bei Morbus Hodgkin am häufigsten im oberen Mediastinum befindet.

Dieser Unterschied konnte in den anderen anatomischen Vergleichen nicht gefunden werden. Links- und rechtsthorakal, sowie anterior und posterior wurde dementsprechend homogen bestrahlt.

#### 4.5 Koronare Dosisbelastung

Weiterführend wurde eine differenzierte Betrachtung der Koronararterien durchgeführt. Tabelle 14 stellt die Dosis der einzelnen Herzkranzgefäße untereinander gegenüber. Es zeigt sich eine homogene Dosis bei RCA und RCX, jedoch war der Median der maximalen und mittleren Dosis im Bereich der LAD geringer. Dabei sind die Ergebnisse unabhängig von der Wahl des Bestrahlungskonzeptes.

*TABELLE 14: Mediane Dosiswerte aller Patienten an den Koronarien in Gy.*

*Die p-Werte wurden in dem Fall nach dem Kurskal-Wallace-Test bestimmt. Für die maximale und mittlere Dosis wurde jeweils ein Post-hoc-Test nach Dunn-Bonferroni durchgeführt. Dieser ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen RCX und RCA, jedoch eine signifikant niedrigere Dosis von LAD.*

	<b>LAD</b>	<b>RCX</b>	<b>RCA</b>	<b>p-Wert</b>
Minimum	2,1	10,9	15,0	0,906
Maximum	<b>22,5</b>	<b>26,0</b>	<b>24,0</b>	<b>0,000</b>
Median	9,6	21,9	20,8	0,069
Mittelwert	<b>12,3</b>	<b>20,4</b>	<b>20,3</b>	<b>0,000</b>

Die Auswertung der Dosis im Verlauf einzelner Koronarien konnte in 91 von insgesamt 96 möglichen Gefäßen erfolgen. In den Abbildungen 4 bis 6 ist der Dosisverlauf in den einzelnen Koronargefäßen für die individuellen Patienten dargestellt.

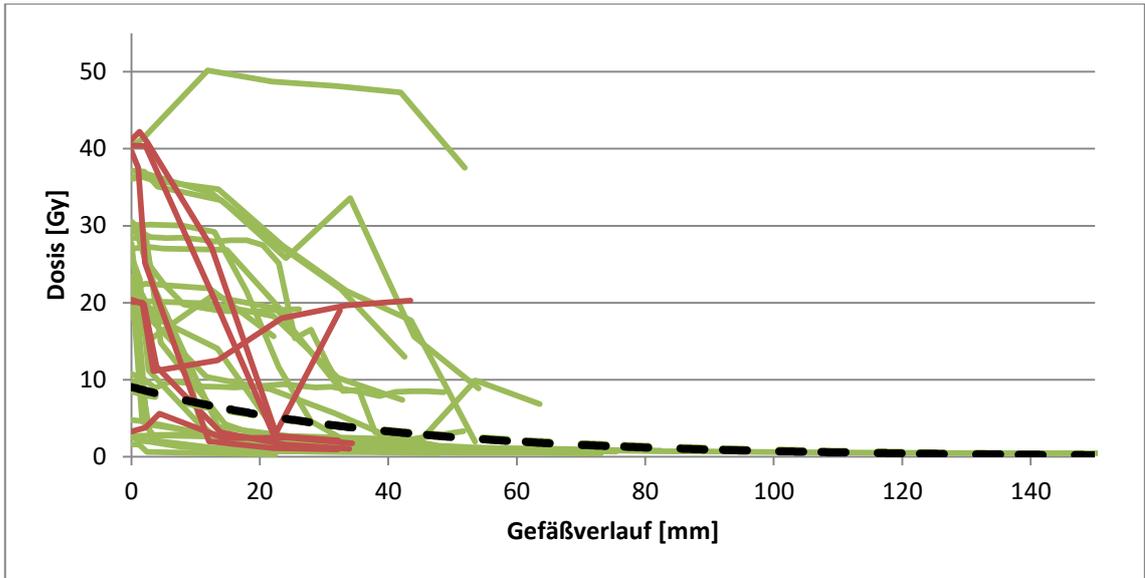


ABBILDUNG 4: Koronarer Dosisverlauf des R. interventricularis anterior (LAD). Grün dargestellt wurden Patienten, die mit Involved-Field-Konzept bestrahlt wurden. Rot dargestellt sind Patienten, welche mit Extended-Field-Konzept behandelt wurden. Die gestrichelte Linie stellt die exponentielle Regressionskurve aller Patienten unabhängig von ihrer Behandlungsart dar.

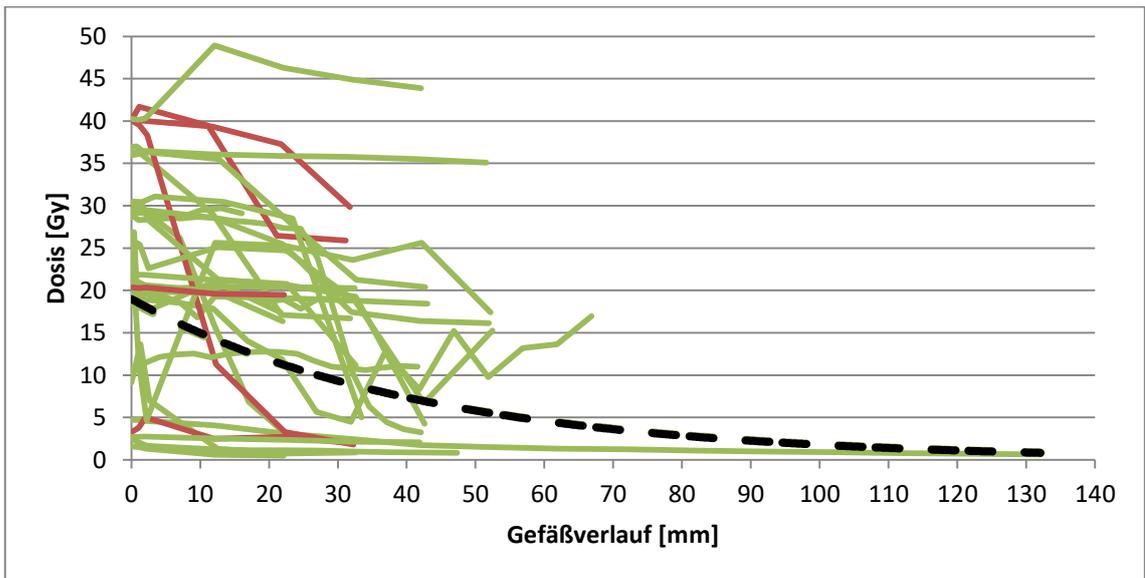


ABBILDUNG 5: Koronarer Dosisverlauf des R. circumflexus (RCX). Grün dargestellt wurden Patienten, die mit Involved-Field-Konzept bestrahlt wurden. Rot dargestellt sind Patienten, welche mit Extended-Field-Konzept behandelt wurden. Die gestrichelte Linie stellt die exponentielle Regressionskurve aller Patienten unabhängig von ihrer Behandlungsart dar.

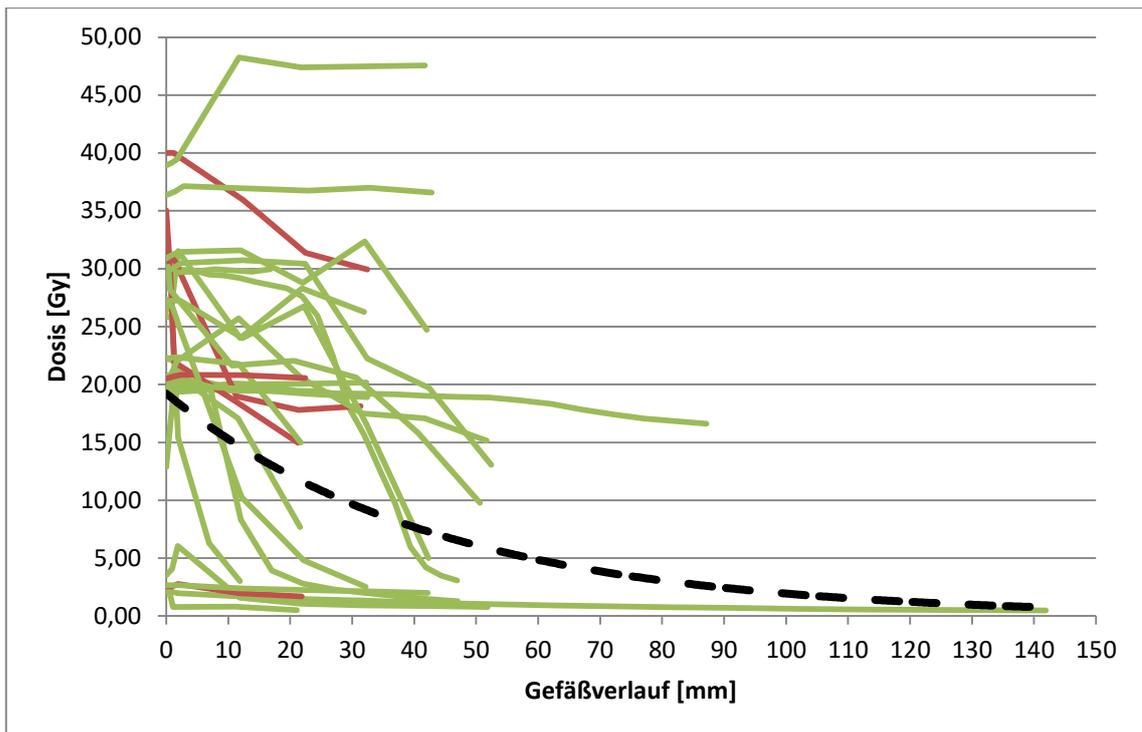


ABBILDUNG 6: Koronarer Dosisverlauf in der A. coronaria dextra (RCA). Grün dargestellt wurden Patienten, die mit Involved-Field-Konzept bestrahlt wurden. Rot dargestellt sind Patienten, welche mit Extended-Field-Konzept behandelt wurden. Die gestrichelte Linie stellt die exponentielle Regressionskurve aller Patienten unabhängig von ihrer Behandlungsart dar.

In allen drei untersuchten Koronargefäßen ergab sich anhand der exponentiellen Regressionskurve ein Abfall der Dosis im Gefäßverlauf. Die Dosis war in den meisten Fällen ostial oder im proximalen Anteil am größten. Sie betrug median für den Ramus interventrikularis anterior (LAD) 23,5 Gy, den Ramus circumflexus (RCX) 26,0 Gy und die rechte Koronararterie (RCA) 22,4 Gy. Diese Anteile befinden sich an der Herzbasis. Sie fiel anschließend bis in die Peripherie ab, welche apikal lokalisiert ist.

#### 4.6 Valvuläre Dosisbelastung

Bei der Auswertung der Dosisbelastung an den Herzklappen zeigt sich eine hohe Dosis vor allem bei kranial lokalisierten Klappen. Die höchste Dosis wurde dabei an der Pulmonalklappe gemessen (Median 26,9 Gy), gefolgt von der Aortenklappe (Median 21,9 Gy). Niedrigere Dosen wurden bei den AV-Klappen beobachtet (Mitralklappe Median 20,2 Gy, Trikuspidalklappe Median 19,2 Gy). In der statistischen Auswertung ergab sich mittels Kruskal-Wallis-Test ein signifikanter Unterschied in der minimalen und medianen Dosis, dieser wurde jedoch in einer post-hoc-Analyse nach Dunn-Bonferroni nicht mehr gefunden (siehe Tabelle 15).

TABELLE 15: Mediane Dosis an den Herzklappen aller Patienten in Gy. Der p-Wert wurde nach Kruskal-Wallace ermittelt.

	<b>Aortenklappe</b>	<b>Mitralklappe</b>	<b>Pulmonalklappe</b>	<b>Trikuspidalklappe</b>	<b>p-Wert</b>
Minimum	<b>21,7</b>	<b>18,6</b>	<b>22,1</b>	<b>18,2</b>	<b>0,042</b>
Maximum	22,9	21,3	27,8	20,2	0,167
Median	<b>21,9</b>	<b>20,2</b>	<b>26,9</b>	<b>19,2</b>	<b>0,047</b>
Mittelwert	21,9	20,3	25,3	19,1	0,051

#### 4.7 Myokardiale Dosisbelastung

Linker und rechter Ventrikel wurden homogen belastet. Statistische Unterschiede konnten nicht beobachtet werden (vgl. Tabelle 16). Es ist jedoch zu betonen, dass die minimale Dosis vor allem an der Herzspitze lokalisiert war, wogegen sich die Hochdosisregionen eher an der Herzbasis befanden. Dies lässt sich an dem koronaren Dosisverlauf erkennen, sowie an der Dosis der Herzklappen, die mit den maximalen ventrikulären Dosen vergleichbar sind. Es ist jedoch zu beachten, dass aufgrund fehlender Kontrastmittelanwendung keine Differenzierung zwischen Myokard und intrakavitärem Blutvolumen möglich war, wodurch es zu Abweichungen kommen könnte.

TABELLE 16: Mediane Dosis an den Herzkammern aller Studien-Patienten in Gy. Die p-Werte wurden nach Mann-Whitney-U bestimmt

	<b>linker Ventrikel</b>	<b>rechter Ventrikel</b>	<b>p-Wert</b>
Minimum	1,6	2,7	0,545
Maximum	23,5	22,3	0,741
Median	10,7	17,6	0,504
Mittelwert	11,6	16,5	0,540

# 5. Diskussion

## 5.1 Dosisrekonstruktion an einzelnen Herzstrukturen

Ähnliche Versuche zur Ermittlung der individuellen Dosis an einzelnen Herzstrukturen bei mediastinaler Strahlentherapie bei Morbus Hodgkin erfolgten durch Vordermark et al. (2006). Insgesamt 55 Patienten aus dem Zeitraum 1978 bis 1985 wurden hierbei untersucht. Die Bestrahlungstechniken unterschieden sich dabei von den aktuellen Therapiestandards. So wurden 26 Patienten mit einem alleinigen ventralen Mantelfeld behandelt. 18 erhielten einen monoaxialen bisegmentalen Rotationsboost, 7 Patienten eine dorsalen Boost und 4 weitere wurden mittels individuellen Techniken bestrahlt. Die Verschreibungsdosis betrug je nach Technik zwischen 36,7 Gy und 42,7 Gy. Die Ergebnisse dieser Studie im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen sind in Tabelle 17 dargestellt.

Die Dosiswerte liegen bei den Würzburger Patienten für jede untersuchte Struktur oberhalb der Ergebnisse der Hallenser Patienten. Dies lässt sich zum einen auf die primär höhere Verschreibungsdosis und zum anderen auf die damals angewandten Techniken zurückführen. Diese resultierten in einer Überdosierung insbesondere anteriorer Strukturen (maximal 129 % der Verschreibungsdosis im Bereich des rechten Ventrikels, maximal 123 % der Verschreibungsdosis des rechten Vorhofs und 127 % der Verschreibungsdosis der LAD) bei alleinigem ventralen Strahlenfeld. Diese Techniken und Verschreibungsdosen sind mittlerweile obsolet, jedoch existieren weiterhin Langzeitüberlebende, welche auf diese Weise bestrahlt wurden. Interessanterweise korreliert das Ausmaß der eingesetzten Herzblöcke invers mit einigen Parametern des Dosis-Volumen-Histogramms. Insbesondere die Ventrikel und die Äste der linken Herzkranzarterie profitierten von einer Blockung. Diese Untersuchung ist die erste, die versucht hat individuelle Dosiswerte an einzelnen Herzstrukturen zu bestimmen. Jedoch erfolgte die Dosisrekonstruktion durch die Übertragung von individuellen 2D-Filmen auf vier 3-dimensional geplanten Testpatienten, anhand derer letztlich die Auswertung erfolgte. Eine exakte anatomische Zuordnung wie bei den eigenen Untersuchungen konnte daher nicht erfolgen.

TABELLE 17: Dosiswerte an einzelnen Herzstrukturen nach Vordermark et al. (2006) und an den eigenen untersuchten Patienten. Dargestellt sind die Medianwerte der individuellen Parameter (Minimum, Maximum, Median, Mittelwert) als Dosis in Gy.

Struktur		ventrales Mantelfeld	ventrales Mantelfeld + Rotationsboost	ventrales Mantelfeld + dorsaler Boost	Gesamtkollektiv Hallenser Patienten
		Dosis [Gy] n = 26	Dosis [Gy] n = 18	Dosis [Gy] n = 7	Dosis [Gy] n = 32
Rechter Ventrikel	Minimum	11	11	8	3
	Maximum	49	48	52	22
	Median	43	43	43	18
	Mittelwert	41	41	37	16
linker Ventrikel	Minimum	7	8	6	2
	Maximum	46	45	44	23
	Median	16	18	17	11
	Mittelwert	22	23	19	12
Linker Vorhof	Minimum	30	34	32	18
	Maximum	38	45	43	27
	Median	35	41	36	21
	Mittelwert	35	41	36	20
rechter Vorhof	Minimum	31	30	33	16
	Maximum	47	49	49	26
	Median	39	43	41	20
	Mittelwert	39	42	41	20
RCA	Minimum	37	38	38	15
	Maximum	48	46	50	24
	Median	45	43	47	21
	Mittelwert	44	42	44	20
LAD	Minimum	9	10	8	2
	Maximum	39	44	40	22
	Median	20	30	18	10
	Mittelwert	23	28	22	12
RCX	Minimum	25	29	22	11
	Maximum	34	42	40	26
	Median	29	35	31	22
	Mittelwert	29	35	29	20

Ein Teil der Kohorte von Vordermark et al. (2006) wurde von der Arbeitsgruppe um Machann et al. (2011) weitergehend mittels Kardio-MRT untersucht. Das Follow-up-Intervall betrug bei den Patienten mittlerweile median 24 Jahre. Bei 72 % der insgesamt eingeschlossenen Patienten ließen sich kardiale Spätfolgen nachweisen. Eine Assoziation zwischen der Dosis an einzelnen Herzstrukturen und pathologischen bildgebenden Befunden ließ sich nicht feststellen. Die Autoren sahen die geringe Fallzahl, die homogene Dosisverteilung und mögliche Ungenauigkeiten in der Dosisrekonstruktion hierfür ursächlich.

## 5.2 Reduktion der Feldgröße mittels Involved-Field-Technik

Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass das Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen nach Bestrahlung bei Hodgkin-Lymphom sich durch eine Optimierung der Bestrahlung verringern lässt. Hierunter zählen eine Feldverkleinerung, eine Restriktion der Gesamtdosis, sowie durch eine Optimierung der Dosisverteilung im Gewebe mit modernen Bestrahlungstechniken (Hancock et al., 1993a, 1993b; Gagliardi et al., 2001; Nixon et al., 1998; Boivin et al., 1992; Maraldo und Ng, 2016).

Koh et al. (2007) konnten beispielsweise zeigen, dass durch Verkleinerung des Bestrahlungsvolumens bei der Anwendung von Involved-Field-Bestrahlung anstatt Extended-Field-Bestrahlung bei einer mediastinalen Gesamtdosis von 35 Gy eine geringere mittlere Herzdosis resultiert (17,2 Gy IFRT vs. 24,2 Gy EFRT).

Diese Dosisreduktion konnte in der eigenen Untersuchung nicht bestätigt werden. Bei einer ähnlichen medianen Gesamtdosis von 37,8 Gy EFRT bzw. 30,0 Gy IFRT zeigte sich kein Unterschied in der mittleren Herzdosis (16,32 Gy EFRT vs. 16,98 Gy IFRT,  $p = 0,856$ ), obwohl bereits die Gesamtdosis bei EFRT signifikant größer war. Dies kann durch den Einsatz eines subkarinalen Herzblockes ab einer kumulativen Dosis von 15 Gy bei einem Teil der Patienten zurückzuführen sein. Damit entspricht die mittlere Herzdosis der Extended-Field-Patienten, denen der Involved-Field-Patienten von Koh et al. (2007). Dies spricht für die hohe Qualität der Bestrahlung Hallenser Patienten, bei denen bereits frühzeitig eine Kardioprotektion betrieben wurde.

Maraldo et al. (2012) ermittelten eine mittlere Herzdosis von 27,5 Gy bei Verwendung des Extended-Field-Konzeptes und 7,7 Gy bei Involved-Node-Bestrahlung bei einer Verschreibungsdosis zwischen 30 und 36 Gy. Dadurch konnte das absolute Risiko für kardiale Ereignisse in 25 Jahren rechnerisch von 9,1 % auf 1,4% reduziert werden. Das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität ließ sich von 2,1 % auf 1 % vermindern (Maraldo et al., 2013). Eine weitere Reduktion der mittleren Herzdosis auf 4,0 bis 4,4 Gy konnte durch die Einführung des Involved-Node-Konzeptes erreicht werden (Weber et al., 2009).

In limitierten Stadien existieren Situationen, in denen bereits nachweislich gänzlich auf eine Bestrahlung verzichtet werden kann (Maraldo und Ng, 2016).

### 5.3 Moderne Bestrahlungstechniken

Neben der bereits diskutierten Strahlenfeldverkleinerung und der Restriktion der Gesamtdosis stellt die Optimierung der Dosisverteilung im Gewebe mittels moderner Bestrahlungsformen die dritte wesentliche Möglichkeit zur Verbesserung des kardiologischen Langzeitüberlebens dar. Gegenüber der üblichen 3-dimensional-konformalen Strahlentherapie (3D-CRT) existieren weitere Verfahren, welche zur Dosisoptimierung führen. Dies sind beispielsweise Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), Volumenmodulierte Strahlentherapie (VMAT), Stereotaktische Bestrahlung (SBRT) und Tomotherapie.

Fiandra et al. (2012) zeigte, dass durch die Verwendung von VMAT und helikaler Tomotherapie eine signifikante Reduktion der mittleren Herzdosis und der mittleren ostialen Koronardosis erreicht werden kann. Bei Campbell et al. (2012) resultieren keine Veränderungen der koronaren Dosis-Volumen-Histogramm-Parameter durch die Anwendung von VMAT im Vergleich zur 3D-CRT. Die mittlere Herzdosis ließ sich aber hier um den Faktor 0,37 reduzieren. In den Untersuchungen von Maraldo et al. (2013) ergaben sich die klassische 3-dimensional-konformale Strahlentherapie und VMAT als gleichwertig. Koeck et al. (2011) fanden einen Vorteil für die Verwendung von IMRT sowohl bei IFRT-Planung, als auch bei INRT-Planung, wobei der Vorteil in letzterem Fall eher gering ausfällt.

Zusätzlich können mit der Anwendung von Protonen weitere physikalische Eigenschaften in der Bestrahlung genutzt werden. Hier zeigten Maraldo et al. (2013) eine zusätzliche signifikante Reduktion der mittleren Herzdosis durch den Einsatz von Protonen im Vergleich zu 3D-CRT und VMAT. Vergleichbare Untersuchungen führten Hoppe et al. (2012) durch. Hier ergab sich durch Verwendung von IMRT die größte Reduktion der Hochdosisbereiche im Vergleich zur Protonentherapie, jedoch resultierte mit Anwendung der Protonen die niedrigste mittlere Herzdosis. Toltz et al. (2015) versuchten aufgrund der besseren Dosisverteilung durch Protonen eine Verbesserung auf die kardiale Mortalität mathematisch zu berechnen und ermittelten eine 30-prozentige Risikoreduktion 15 Jahre nach Ende der Therapie. Allerdings stellte sich diese Risikoreduktion mit einem p-Wert von 0,1 als nicht signifikant dar.

Respiratory Gating stellt ein wichtiges Verfahren dar, da das Herz eine überaus komplexe Bewegung innerhalb des Thorax durchführt. Die Lage einzelner Strukturen ist hierbei sowohl vom Atem- als auch vom Herzzyklus abhängig. In einer Studie aus Kopenhagen wurden 22 Patienten sowohl als frei atmend, als auch bei anhaltender tiefer Inspiration für eine Bestrahlung geplant (Peterson et al., 2015). In 19 von 22 Fällen konnte eine Überlegenheit in Bezug auf die Dosisverteilung für die Patienten mit anhaltender tiefer Inspiration im Vergleich

zu den frei atmenden Patienten nachgewiesen werden. Diese Technik ließ sich in 12 Fällen sogar mit IMRT kombinieren. Letztlich resultierte hieraus nachweislich eine signifikant geringere mittlere Dosis des gesamten Herzens, der Klappen und aller Koronarien mit Ausnahme der RCA. In einer französischen Studie um Paumier et al. (2012) wurden 28 Patienten frei atmend, als auch in deep-inspiration-breath-hold-Technik untersucht. Ergebnis ist eine 16-prozentige Reduktion der mittleren Koronardosis und eine 15-prozentige Reduktion der mittleren Herzdosis in der Interventionsgruppe.

Der Benefit einer individuellen Planung zeigt sich bereits bei den 4 Patienten in der hier durchgeführten Studie, die mittels unkonventioneller Mehrfeld-Technik bestrahlt wurden. Trotz gleicher Verschreibungsdosen von 30 Gy und gleichen Bestrahlungskonzepts (Involved-Field) erwiesen sich vor allem die minimalen Organdosen signifikant geringer als bei klassischer Gegenfeld-Technik.

Die modernen Möglichkeiten der Strahlenapplikation, die zu einer Dosisbegrenzung für gesundes Gewebe führen, haben aber auch Nachteile. Ihre Anwendung setzt eine ausführliche und aufwendige Planung voraus, sie sind zeitintensiver und benötigen eine höhere Patienten-Compliance. Ein weiterer wesentlicher Faktor ist auch die Erhöhung des Anteils an Niedrigdosisregionen, insbesondere im Bereich der Lunge und der Brust (Koeck et al. 2011). Deren klinische Relevanz ist derzeit noch unklar.

Aufgrund all dieser genannten Fortschritte in der Strahlentherapie wird es zukünftig möglich sein, Hodgkin-Patienten risikoärmer zu therapieren. Damit könnte die Bestrahlung für kommende Patienten wieder einen höheren Stellenwert einnehmen, nachdem ihre Bedeutung in der Vergangenheit durch verbesserte Chemotherapie abgenommen hatte.

## **5.4 Koronare Herzkrankheit**

Die koronare Herzerkrankung stellt heutzutage die häufigste kardiale Spätkomplikation nach Bestrahlung bei Morbus Hodgkin mit der höchsten Relevanz für die Langzeitprognose dar. In der Auswertung der Literatur ergab sich, dass es keine bestimmte Verteilung der KHK auf einzelne Koronargefäße gibt.

Follow-up-Untersuchungen von Hull et al. (2003) fanden zum Beispiel eine KHK bei 42 von 404 Patienten nach Bestrahlung für Hodgkin-Lymphom. Dies führte in 20 Fällen zu Rekanalisierungsmaßnahmen (13 x ACB, 11 x PTCA und 5 x ACB + PTCA). In den verfügbaren Herzkatheteruntersuchungen zeigte sich eine Dominanz der Stenosen an der LAD (12 Fälle) und RCA (13 Fälle).

Ein vergleichbares Verteilungsmuster stellte sich in den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um King et al. (1996) dar. Hier wurden 18 Fälle von koronarer Herzkrankheit bei 326 untersuchten Patienten gefunden. Von den 15 bekannten Koronarstatus wurden 11 Stenosen der LAD und 11 Stenosen der RCA detektiert. Die RCX und der linke Hauptstamm waren wesentlich seltener betroffen.

Reinders et al. (1999) stellten in einer Kohorte von 258 Patienten bei retrospektiver Auswertung ischämische Ereignisse bei 31 Patienten fest, 12 davon fatal. Von 11 dieser 31 Patienten konnten Herzkatheteruntersuchungen ausgewertet werden. Auch in diesen Fällen waren sämtliche Stenosen proximal oder sogar ostial lokalisiert, wobei sich die Verteilung auf die einzelnen Koronarien von den bisher genannten Autoren unterschied (1 x Hauptstamm-Stenose, 5 x LAD-Stenose, 10 x RCX-Stenose und 9 x RCA-Stenosen).

Rademaker et al. (2008) deckten in ihrer Follow-up-Untersuchung mittels Angio-CT bei 8 von 9 asymptomatischen Hodgkin-Überlebenden Wandunregelmäßigkeiten nach median 28 Jahren im Anschluss an eine Bestrahlung auf. Jeder von ihnen hatte einen Calcium-Score nach Adjustierung von Alter und Geschlecht über der 75. Perzentile. Dies resultierte in einer Katheterintervention bei RCX-Stenose bzw. in einer Zwei-Gefäß-ACB-Operation bei Hauptstamm- und LAD-Stenose.

Zusammenfassend scheint die nach Hodgkin-Therapie radiogen erworbene koronare Herzerkrankung keine Präferenz für ein bestimmtes Koronargefäß zu haben. Demgegenüber stehen die in dieser Arbeit erhobenen Messwerte, welche eine homogene Dosis der RCX und RCA zeigen, jedoch eine signifikant geringere Dosis der LAD. Dies wird in Tabelle 14 verdeutlicht. Dabei gibt es keinen Einfluss durch die Wahl des Strahlenkonzeptes. Die Ergebnisse waren bei Extended-Field- und Involved-Field-Bestrahlung identisch.

Bei differenzierter Betrachtung der Involved-Field-Technik und Unterscheidung in klassisch-opponierende Behandlungstechniken und individuelle Mehrfeld-Bestrahlung konnte ein Vorteil für die Mehrfeld-Technik gesehen werden. Die minimale Dosis in der RCX war deutlich geringer (2,1 Gy vs. 11,2 Gy), ebenso die mittlere Dosis (6,9 Gy vs. 20,9 Gy).

Auch in der RCA konnten eine geringere minimale Dosis (1,3 Gy vs. 145,0 Gy), sowie mediane (3,4 Gy vs. 20,8 Gy) und mittlere Dosis (8,0 Gy vs. 20,0 Gy) beobachtet werden. Für die LAD und den linken Hauptstamm zeigten sich keine Unterschiede. Die Anwendung individuell-kollimierter Mehrfeld-Technik kann daher zu einer Koronarprotektion führen, welche sich möglicherweise positiv auf die Langzeitprognose auswirkt.

Daniels et al. (2014) fanden in einem Kollektiv aus 45 Patienten bei 9 Patienten signifikante Stenosen, ebenfalls mittels Angio-CT. In diesem Fall führte dies bei 2 Patienten zu einer ACB und bei weiteren 3 zu einer PTCA. Patienten wurden zwar sowohl in Extended-Field-Technik, als auch Involved-Field-Technik bestrahlt. Eine Korrelation zwischen Bestrahlungstechnik und CT-Befunden wurde von den Autoren nicht durchgeführt. Jedoch ist bemerkenswert, dass sämtliche gefundene Stenosen ostial oder proximal lokalisiert sind. Bei akutem Verschluss würde daraus ein großes Infarktareal resultieren.

Ähnliche Ergebnisse zeigen Untersuchungen von Mulrooney et al. (2014). In dieser Studie ließen sich durch die gleiche Untersuchungstechnik 39 koronare Läsionen bei 12 von insgesamt 31 beteiligten Patienten nachweisen. 4 von diesen Stenosen waren obstruktiv (mindestens 50% Hauptstammstenose oder mehr als 70% Stenosierung der übrigen Koronarien), 35 Stenosen nicht-obstruktiv. 26 der 39 Stenosen und damit 2/3 aller gefundenen Pathologien wurden proximal ermittelt (6 im linken Hauptstamm, 8 in der LAD, 5 im RCX, 7 in der RCA). Zusatzuntersuchungen mittels transthorakaler Echokardiografie zeigten keine signifikanten Veränderungen. Ebenso war eine Fahrrad-Ergometrie in 30 von 31 Patienten unauffällig. Lediglich im Ruhe-EKG konnten Ischämie-typische Läsionen in 7 Fällen gesehen werden.

Ebenfalls asymptomatisch waren die Patienten aus der Studie um Girinsky et al. (2014). Hier wurden 179 Patienten median 9,5 Jahre nach Strahlentherapie mittels Angio-CT untersucht. Bei 46 von 179 Patienten gab es koronare Auffälligkeiten. 72 % hiervon waren geringgradige Stenosen, 28 % dagegen mittel- und hochgradige Stenosen. Ostial waren 28 % aller Stenosen lokalisiert, bei dem Rest wurde nicht weiter differenziert. Die mittlere Dosis an den Koronarostien betrug 33,3 Gy. 15 der 46 auffälligen Patienten hatten anschließend Herzkatheteruntersuchungen. Das führte zu 8 PTCA- und 2 ACB-Maßnahmen. Als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von Pathologien im CT kristallisierten sich neben konventionellen Risikofaktoren (männliches Geschlecht, Hypertonie, etc.) vor allem die berechnete Dosis an den Koronarostien heraus. Nicht signifikant wirkte sich dagegen der Einsatz von Subkarinalblöcken auf die Entstehung koronarer CT-Veränderungen aus. Zu diesem Ergebnis kommen auch King et al. (1996) und Hull et al. (2003).

Hancock et al. (1993b) konnten diesen Effekt auch in einer groß angelegten retrospektiven Untersuchung mit 2232 Patienten feststellen. Das relative Risiko für das Auftreten fataler akuter Myokardinfarkte sank seit der Einführung der Subkarinalblöcke 1972 von 3,7 nur auf 3,4 und war statistisch nicht signifikant. Girinsky et al. (2014) postulierten, dass ein potentieller Gefäßschaden bereits vor Anwendung dieser Blöcke entstanden ist. Erwähnenswert ist die nahezu lineare Zunahme koronarer Auffälligkeiten mit der Zeit mit einem relativen Risiko von 14,8 % bereits innerhalb der ersten 5 Jahre.

Letztlich zeigen die Ergebnisse der genannten Autoren, dass sich eine radiogene KHK vorwiegend ostial bildet. Dies deckt sich kongruent mit den eigenen Ergebnissen. Betrachtet man die Dosisverlaufskurven in den einzelnen Koronarien, speziell die exponentiellen Trendkurven, so war in jedem Gefäß ein Abfall der Dosis im Verlauf zu beobachten. Dies ist eine Folge der anatomischen Nähe der Koronarabgänge an der Herzbasis zum klassischen Zielvolumen beim thorakalen Hodgkin-Patienten im oberen Mediastinum.

Hierfür spricht auch der fehlende positive Einfluss durch den Einsatz von Subkarinalblöcken, da diese die Koronarabgänge scheinbar nicht vollständig schützen können oder der auslösende Schaden bereits vor deren Einsatz entstanden ist.

Eine ostiale Koronarstenose ist auch Ursache für die hohe Anzahl an fatalen Myokardinfarkten, da bei einem akuten Myokardinfarkt ein relativ ausgeprägtes Infarktareal resultiert. Das Fehlen von Frühsymptomen kann durch eine radiogene Denervierung aufgrund der thorakalen Bestrahlung resultieren (Adams et al., 2003).

Im klinischen Alltag ist eine Konturierung der Koronarien zeitaufwendig und arbeitsintensiv. Eine sichere Identifizierung ist ohne den Einsatz von Kontrastmittel schwierig. Die Kranzgefäße gehen jedoch im Bereich der Aortenklappenebene ab. Diese befindet sich im kaudalen Anteil der Aorta ascendens (Feng et al., 2011). Tabelle 18 stellt die Dosis der Aortenklappe mit der ostialen Dosis der Koronarien gegenüber.

TABELLE 18: Dosiswerte an Aortenklappe und ostialen Koronarien für das gesamte Patientenkollektiv. Die p-Werte wurden nach Kruskal-Wallace bestimmt. Ein anschließender Dunn-Bonferroni-Test ergab für die minimale Dosis lediglich einen signifikanten Unterschied zwischen Aortenklappe und RCX ( $p = 0,039$ ), bei der Maximumdosis und der Mittelwertdosis unterschieden sich jeweils im paarweisen Vergleich sämtliche anatomische Strukturen voneinander.

	<b>Aortenklappe</b>	<b>LAD</b>	<b>RCX</b>	<b>RCA</b>	<b>p-Wert</b>
Minimum	<b>21,71</b>	<b>1,64</b>	<b>1,60</b>	<b>2,05</b>	<b>0,028</b>
Maximum	<b>22,94</b>	<b>41,17</b>	<b>40,34</b>	<b>39,99</b>	<b>0,000</b>
Median	21,88	23,45	25,99	22,36	0,104
Mittelwert	<b>21,88</b>	<b>23,28</b>	<b>23,38</b>	<b>22,38</b>	<b>0,000</b>

Mittels Kruskal-Wallace-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Mediandosis zwischen Aortenklappe und Koronarien. Damit stellt die Aortenklappe einen möglichen Prädiktor für die mediane ostiale Koronardosis dar.

Bedeutsam ist die Arbeit von van Nimwegen et al. (2016). In einer groß angelegten Fall-Kontroll-Studie mit insgesamt 2617 holländischen Patienten konnte eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen mittlerer Herzdosis und der Entstehung einer koronaren Herzerkrankung nachgewiesen werden. Das relative Risiko für das Auftreten eines symptomatischen Myokardinfarktes oder das Eintreten einer Angina pectoris mit nachfolgendem Interventionsbedarf erhöht sich um 7,4 % pro Gray. Dies führt beispielsweise zu einem 1,74-fachen Risiko bei 10 Gy bzw. 2,48-fachen Risiko bei 20 Gy mittlerer Herzdosis.

Die mittlere Herzdosis der Hallenser Patienten betrug 16,76 Gy. Damit würde ein 2,24-faches Risiko für eine koronare Herzkrankheit in Anlehnung an die Ergebnisse von van Nimwegen et al. (2016) resultieren.

Die Arbeitsgruppe um Koh et al. (2007) berechneten neben der mittleren Herzdosis auch die Dosis der proximalen Koronarien für 3 verschiedene Bestrahlungskonzepte (35 Gy EFRT, 35 Gy IFRT und 25 Gy IFRT) bei 41 Hodgkin-Patienten. Die kalkulierte Dosisbelastung ließ sich durch eine Feldreduktion von EFRT auf IFRT signifikant reduzieren (34,7 Gy vs. 33,9 Gy), sodass ein Abfall der kardialen Morbidität postuliert wurde. Allerdings betrug die mittlere proximale Koronardosis weiterhin über 30 Gy, wodurch weiterhin eine erhöhte Inzidenz der koronaren Herzerkrankung erwartet wird. Eine zusätzliche erheblichere Dosisreduktion ließ sich durch eine Dosisreduktion von 35 auf 25 Gy erreichen (19,6 Gy bei 25 Gy IFRT). Die mittlere ostiale Koronardosis der Hallenser Patienten war deutlich niedriger als die Ergebnisse von Koh et al. (2007) und lagen sämtlich unter 30 Gy.

## 5.5 Klappenerkrankungen

In der Vergangenheit gab es zahlreiche Nachweise für valvuläre Spätfolgen nach mediastinaler Bestrahlung bei Morbus Hodgkin. Die systematische Aufarbeitung der Literatur zeigt eine Dominanz für die Entstehung linksseitiger Vitien mit einem Überwiegen von Insuffizienzen vor Stenosen.

Hull et al. (2003) fanden bei der retrospektiven Untersuchung von 415 Patienten nach median 22 Jahren insgesamt 29 relevante Vitien bei 25 Patienten. Darunter waren 14 Aortenstenosen, 8 Mitralsuffizienzen, 3 Mitralsstenosen, 3 Trikuspidalsuffizienzen und 1 Aortensuffizienz.

In der Arbeit von Lund et al. (1996) konnten echokardiographisch bei 427 Patienten 40 Vitien nach einer Latenzzeit von 5 bis 13 Jahren nach Bestrahlung detektiert werden. Hierbei handelte es sich ausnahmslos um Klappeninsuffizienzen, wobei erneut die Aortenklappe (18) am häufigsten betroffen war, vor der Mitralklappe (8), der Trikuspidalklappe (4) und der Pulmonalklappe (2).

Heidenreich et al. (2003) konnten zeigen, dass eine Mehrzahl der Vitien asymptomatisch auftritt. Bei 254 Patienten wurden insgesamt 578 Klappenveränderungen nach einem Follow-up zwischen 2 und 33 Jahren gefunden. Insuffizienzen traten häufiger auf als Stenosen. 29 mittel- bis hochgradige Insuffizienzen konnten diagnostiziert werden, wobei wiederum die Aortenklappen am häufigsten betroffen waren.

Cella et al. (2011) stellten in ihren Untersuchungen 25 Vitien (je 14 Mitralklappen, 3 Aortenklappen und 8 betroffene Trikuspidalklappen) bei 63 bestrahlten Patienten nach median 5,8 Jahren seit Therapieende fest.

Eine kleinere deutsche Arbeit von Völler et al. (1993) fand bei der Untersuchung von 21 ehemaligen Hodgkinpatienten 5,3 Jahre nach Strahlentherapie nur 1 klinisch relevante mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz und weitere 33 geringgradige Trikuspidalsuffizienzen.

Die Ergebnisse der bisher genannten Arbeiten basierten auf echokardiographischen Untersuchungen. MRT-Untersuchungen erfolgten durch die Arbeitsgruppe um Machann et al. (2011). Nach einem medianen Intervall von 24 Jahren nach Bestrahlung ergab sich eine Inzidenz von 41 % hämodynamisch relevanter Vitien bei insgesamt 31 untersuchten Patienten (8 Aortenvitien, 6 Mitraltvitien und 1 Trikuspidalvitium).

Eine aktuelle groß angelegte niederländische Fall-Kontroll-Studie (Cutter et al., 2015) ergab hämodynamisch relevante Vitien bei 89 von insgesamt 1852 Patienten median 18,8 Jahre nach Therapie. Betroffen waren 63 Aortenklappen, 40 Mitralklappen und 9 Trikuspidalklappen.

Die Auswertung einer sehr großen Kohorte fand durch Schellong et al. (2010) statt. Im Rahmen großer randomisierter kontrollierter Studien durch die Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie wurden 834 Patienten mit mediastinaler Bestrahlung der Studien HD 78 bis HD 90 retrospektiv untersucht. Hierbei zeigten sich nach median 15,1 Jahren 33 Patienten mit Klappenerkrankungen, überwiegend an der Aortenklappe. Stenosen wurden häufiger als Insuffizienzen oder kombinierte Vitien diagnostiziert. Mehr als die Hälfte der Vitien war geringgradig. Es fanden sich aber auch 9 Patienten mit hochgradigen Klappenerkrankungen, von denen 6 im Verlauf mittels Klappenersatz behandelt wurden. Bemerkenswert ist hierbei die Tatsache, dass diese 6 Patienten alle mit mehr als 30 Gy bestrahlt wurden. Insgesamt konnten die Autoren nachweisen, dass die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung jeglicher Herzkrankheiten mit einer Behandlungsdosis von 36 Gy am höchsten und mit 20 oder 0 Gy am niedrigsten war. Die mediastinale Strahlentherapie verblieb bei einer multivariaten Analyse als einzig signifikanter Einflussfaktor für das kardial ereignisfreie Überleben. Jedoch ließen sich die kardialen Ereignisse in der Untersuchung nur der nominalen Verschreibungsdosis zuordnen und konnten nicht mit der tatsächlichen Dosis an einzelnen Klappen assoziiert werden.

Demgegenüber stehen die Dosisuntersuchungen an den Hallenser Patienten. Die höchste Dosis erreichte hierbei die Pulmonalklappe (Median 26,93 Gy), gefolgt von der Aortenklappe (Median 21,88 Gy). Niedrigere Dosen wurden bei den AV-Klappen beobachtet (Mitralklappe Median 20,15 Gy, Trikuspidalklappe Median 19,22 Gy). Es dominierten hier also eher kranial lokalisierte Strukturen mit einer höheren Dosisbelastung (vgl. Tabelle 15). Demzufolge scheint die Dosis für die Entstehung von Klappenitien nur einen Teilaspekt darzustellen.

Die Arbeit von Weathal et al. (2009), die sich auf das Patientengut von Lund et al. (1996) stützt, bewies nach erneuter Untersuchung mit längerer Latenzzeit (Median 22 Jahre) zum einen die Progression der bereits bestehenden Insuffizienzen (bei 38 von 51 Patienten) und zum anderen einen erheblichen Anteil an neu diagnostizierten Stenosen (20 Aortenstenosen). Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass das Auftreten von Stenosen mit einer höheren Latenzzeit als das Auftreten von Insuffizienzen assoziiert war. Das Überwiegen linksseitiger Vitien wurde von den Autoren mit den Hochdruckverhältnissen des linken Ventrikels begründet (Weathal et al., 2009; Veinot und Edwards, 1996; Brosius et al., 1981).

Eine Progression der Klappenerkrankungen mit längerem Follow-up konnte auch in 56 % der Patienten von Cutter et al. (2015) nachvollzogen werden. Auch Heidenreich et al. (2003) gehen von einer zunehmenden Schwere des Vitiums mit größerer Latenz aus.

Einige Autoren führten weitere dosimetrische Untersuchungen durch. Bei Hull et al. (2003) war die mediane Dosis im mittleren Mediastinum mit 37 Gy bei den Vitienpatienten signifikant höher, als bei den Patienten ohne Klappenerkrankung mit 33 Gy. Schellong et al. (2010) fanden die hochgradigen Vitien überwiegend in der Gruppe, welche mit 36 Gy mediastinal bestrahlt wurden. Das geringste Risiko hinsichtlich des Auftretens aller möglichen Klappenerkrankungen hatten die Gruppen, welche 0 bzw. 20 Gy mediastinale Dosis erhielten.

Cella et al. (2011) konnten zeigen, dass eine Maximaldosis von mehr als 33 Gy für das gesamte Herz mit der Entstehung von Vitien assoziiert war. Verwendet man diesen Cut-Off-Wert auf die eigene Kohorte, so lassen sich 8 Patienten identifizieren, welche ein erhöhtes Risiko für die Entstehung valvulärer Spätfolgen besitzen (3 Patienten aus Extended-Field-Gruppe, 4 Patienten aus der Involved-Field-Gruppe mit klassischen opponierenden Feldern und 1 Patient aus der Mehrfeld-Gruppe).

Eine weitere Aufarbeitung der Ergebnisse veröffentlichten Cella et al. (2013). Es wurden 3 verschiedene Normal-Tissue-Complication-Probability-Modelle (NTCP-Modelle) entwickelt, um die Wahrscheinlichkeit postradiogener Vitien vorherzusagen. Diese Wahrscheinlichkeit steigt mit zunehmender Maximaldosis bezogen auf das gesamte Herz und dem Herzvolumen. Sie sinkt mit zunehmenden Lungenvolumina. Die Wahrscheinlichkeit speziell für linksseitige Vitien erhöht sich mit der V30 des linken Vorhofs (Volumen, welches mit 30 Gy bestrahlt wurde), mit dem Gesamtvolumen des linken Vorhofs bzw. mit der V30 des linken Ventrikels, dem Gesamtvolumen des linken Ventrikels und nimmt mit dem Lungenvolumen ab. Ein NTCP-Modell für rechtsseitige Vitien konnte statistisch nicht erstellt werden. Diese Ergebnisse spiegeln einen gewissen Volumeneffekt wider, was bedeutet, dass höhere Organvolumina prinzipiell das Risiko für Spätschäden erhöhen. Außerdem wurde erstmals der indirekte Einfluss der Lunge auf die Entstehung von Vitien als synergistischer kardiopulmonaler Effekt nachgewiesen.

Eine systematische Erfassung von Lungen- und einzelner Herzvolumina erfolgte bei den eigenen Untersuchungen nicht.

Ein wesentliches Ergebnis der Studie von Cutter et al. (2015) ist die Ermittlung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung. Das kumulative Risiko für das Auftreten von Vitien nach 30 Jahren beträgt 1,6 % bei einer Gesamtherzdosierung von 0 Gy, 3,0% bei unter 30 Gy, 6,4 % bei unter 31 bis 35 Gy, 9,3 % bei 36-40 Gy und 12,4 % bei über 40 Gy. Dieses exponentielle Wachstum zeigt, dass es keine absolut sichere untere Grenzdosis hinsichtlich des Auftretens von Vitien gibt. Letztlich ergibt sich für alle Patienten mit mediastinaler Bestrahlung ein valvuläres Risiko unabhängig von der mediastinalen Strahlendosis. Das Ausmaß ist abhängig von der angewandten Dosis. Unter besonderem Risiko stehen dabei aber weiterhin Patienten mit einer Dosis von mehr als 30 Gy.

Einen weiteren klinischen Gesichtspunkt stellt die Indikation zur perioperativen Endokarditisprophylaxe bei entsprechenden Risikoeingriffen dar, die nach den Ergebnissen von Heidenreich et al. (2003) bei 29 % der untersuchten Patienten bestand. Die aktuellen Richtlinien sehen jedoch nur noch eine Prophylaxe für Hochrisikopatienten vor, welche bereits an den Klappen operiert wurden (Klappenersatz oder Klappenrekonstruktion), eine Endokarditis durchgemacht haben, zyanotische Vitien aufweisen oder herztransplantiert sind (Naber et al., 2007).

## **5.6 Kardiomyopathie**

Die systolische Herzinsuffizienz, definiert als Abnahme des linksventrikulären Schlagvolumens bei erhöhtem linksventrikulär-enddiastolischem Volumen (McMurray et al., 2012), stellt eine weitere häufige Spätfolge nach mediastinaler Bestrahlung dar.

Aleman et al. (2007) fanden in der retrospektiven Auswertung 1.486 holländischer Patienten nach einer medianen Follow-up-Zeit von 18,7 Jahren eine 4,9-fach höhere Inzidenz für das Auftreten einer Herzinsuffizienz nach mediastinaler Bestrahlung. Dies wurde vor allem in der Subgruppe der zum Zeitpunkt der Therapie unter 20-Jährigen beobachtet. Hieraus resultieren 25,6 zusätzliche Erkrankungsfälle pro 10.000 Personenjahre. Das Risiko wurde um den Faktor 2,8 durch die Anwendung einer Adriamycin-haltigen Chemotherapie erhöht.

Bezüglich der systolischen Pumpfunktion, quantifiziert durch die Ejektionsfraktion oder der Faserverkürzungsfraktion, konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass eine mediastinale Bestrahlung bei Hodgkin-Lymphomen zu einer Reduktion der Inotropie führt.

Völler et al. (1993) fanden bei der Nachuntersuchung von 49 Patienten eine reduzierte Faserverkürzungsfraktion bei 9 Patienten nach median 5,4 Jahren.

In der Auswertung durch Ilhan et al. (1995) zeigte sich nach 8,2 Jahren eine mittelgradig reduzierte Pumpfunktion in einem von insgesamt 24 Patienten mit einer EF von 44 %. Die Faserverkürzungsfraktion betrug hier 21 %.

Durch Glanzmann et al. (1994) wurde eine geringgradige Reduktion der Ejektionsfraktion nur in 2 von 112 kardial untersuchten Patienten 10,4 Jahre nach Therapie festgestellt.

Eine reduzierte Faserverkürzungsfraktion unter 30 % fand die Arbeitsgruppe um Heidenreich et al. (2003) bei 36 % von 263 Patienten 15 Jahre nach Bestrahlung. Im Vergleich hierzu zeigten nur 3 % der Framingham-Kohorte eine Reduktion der Faserverkürzungsfraktion (Vasan et al., 1997). In einer multivariaten Analyse ergab sich eine Assoziation zwischen Alter und Faserverkürzungsfraktion (0,15 % absoluter Anstieg der Faserverkürzungsfraktion pro Jahr). Dies bedeutet, dass vor allem junge Patienten eine reduzierte Pumpfunktion aufwiesen.

Bedeutsam sind auch die Arbeiten von Lund et al. (1996) und Weathal et al. (2009). In erstgenannter Studie wurden im Jahr 1993 insgesamt 116 Patienten aus Norwegen 9 Jahre nach Bestrahlung kardial analysiert. Keiner der untersuchten Patienten war auffällig hinsichtlich der systolischen oder diastolischen Herzfunktion. Eine spätere Untersuchung einer Teilkohorte 2005 zeigte eine mittlere Ejektionsfraktion von 54 % bei den insgesamt 51 eingeschlossenen Patienten. Bei 2 Patienten war die Pumpfunktion mittelgradig eingeschränkt. Die Faserverkürzungsfraktion sank im Vergleich zur Voruntersuchung von 34,2 auf 31,2 % im Mittel. Kein Patient war symptomatisch für eine Herzinsuffizienz, jedoch zeigen die Ergebnisse eine gewisse Progression eines subklinischen Myokardschadens.

Die Ergebnisse der bisherigen Studien stützen sich auf Messungen mittels transthorakaler Echokardiografie. Dieses Verfahren bietet mehrere Vorteile, da es nicht invasiv und ubiquitär verfügbar ist. Allerdings sind die Schallbedingungen zum Teil limitiert und die Befunderhebung deshalb bei einigen Patienten erschwert.

Constine et al. (1997) nutzen für Ihre Untersuchung eine Equilibrium-Radionuklid-Angiografie zur Quantifizierung der Herzfunktion von 50 Patienten 9 Jahre nach Bestrahlung. Bei 2 von 50 Patienten wurde hierbei eine leichtgradig reduzierte Pumpfunktion gefunden. In einer weiteren Subgruppenanalyse zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der EF zwischen Patienten, welche auf der einen Seite mit weniger als 5 % der verschriebenen Mediastinaldosis linksventrikulär bestrahlt wurden und auf der anderen Seite Patienten mit mehr als 5 % linksventrikulärer Dosis. In der letzten Gruppe betrug die mittlere Dosis des linken Ventrikels 17 Gy. Diese nuklearmedizinischen Diagnostikverfahren sind jedoch Zentren vorbehalten.

Die genannten Studien deuten demzufolge eine Verminderung der systolischen Funktion des Herzens nach Strahlentherapie bei Morbus Hodgkin an. Diese beginnt subklinisch und scheint sich progredient zu entwickeln. Untersuchungen bezüglich der rechtsventrikulären Funktion ließen sich in der Literatur nicht finden. Im Gegensatz zur Quantifizierung nach Simpson (Lang et al., 2005) gibt es allerdings für die rechtsventrikuläre Pumpfunktion keinen derart gut validierten Marker.

Die diastolische Dysfunktion ist als Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Pumpfunktion definiert (McMurray et al., 2012). Ursächlich ist hierbei ein erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP), hervorgerufen durch eine Relaxationsstörung des linken Ventrikels. Hierbei kann es durch Rückstau über den linken Vorhof in die Lungenstrombahn bei Dekompensation zu Dyspnoe, peripheren Ödemen und einer pulmonalen Stauung kommen.

Die genauesten Untersuchungen hierzu erfolgten durch die Arbeitsgruppe um Heidenreich et al. (2005). Anhand der Minnesota-Kriterien für die diastolische Funktion (Redfield et al., 2003) im TTE wurden 282 Patienten nach mediastinaler Bestrahlung mit mindestens 35 Gy analysiert. Bei 40 Patienten konnte eine diastolische Dysfunktion diagnostiziert werden (26 leichte Dysfunktionen, 14 mittlere Dysfunktionen, keine schweren Dysfunktionen). Patienten mit diastolischer Dysfunktion waren signifikant älter, hatten eine längere Latenzzeit zwischen Bestrahlung und Untersuchung (im Mittel 14 vs. 18 Jahre) und litten öfter an arterieller Hypertonie, Diabetes oder Wandbewegungsstörungen. Zudem konnte signifikant häufiger eine belastungsinduzierte Ischämie nachgewiesen werden. Der Einfluss perikardialer Veränderungen als Genese der Relaxationsstörung wurde ausgeschlossen. Letztlich zeigte sich das kardial Ereignis-freie Überleben bei Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion schlechter als bei Patienten mit normaler diastolischer Funktion.

In der durch Glanzmann et al. (1994) untersuchten Kohorte fanden sich ebenfalls Hinweise auf das Vorliegen einer zumindest geringgradigen diastolischen Dysfunktion. So war die Spitzengeschwindigkeit E signifikant reduziert, ebenso die Dezellerationszeit und das E/A-Verhältnis. Eine hämodynamische Relevanz oder prognostische Bedeutung konnte hieraus nicht abgeleitet werden.

Ilhan et al. (1995) zeigten unter den kindlichen Hodgkin-Patienten zusätzlich eine Verlängerung der isovolumetrischen Relaxationszeit (IVRT). Allerdings wurde simultan eine Beschleunigung des frühdiastolischen Einstromes und eine Verlangsamung des durch atriale Kontraktion ausgelösten Einstromes beobachtet. Das Verhältnis beider (E/A-Ratio) war weiterhin normal. Die Autoren führen dies zum einen auf einen erhöhten linksventrikulären endsystolischen Durchmesser (LVESD) oder eine unvollständige atriale Entleerung während der Diastole zurück. Diese subklinischen Hinweise auf eine Kardiomyopathie hatten insgesamt auch keine weiteren hämodynamischen Auswirkungen.

Die Arbeiten von Lund et al. (1996) und Weathal et al. (2009), welche eine Progredienz hinsichtlich Vitien zeigen konnten, lassen wenig Aussagen zur diastolischen Dysfunktion zu. Zwar konnte in der ECHO 93 Untersuchung ein verringertes E/A-Ratio ermittelt werden. Jedoch wurden diese Parameter in der Folgeuntersuchung ECHO 05 nicht erhoben.

Nuklearmedizinische Verfahren zur Quantifizierung wurden durch Constine et al. (1997) eingesetzt. In der Equilibrium-Radionuklid-Angiografie ist die Messung der Peak filling rate (PFR) ein Marker für die diastolische Dysfunktion. Werte unterhalb von 2,54 EDV/s wurden als pathologisch angesehen. Bei den 50 untersuchten Patienten war die PFR in 8 Fällen reduziert.

Durch die zitierten Autoren wurden in einigen Fällen weitere echokardiographische Parameter erhoben, deren klinische Relevanz derzeit nicht abschätzbar ist. So wurden bei Völler et al. (1993) 6 Patienten mit LV-Hypertrophie gefunden. Im Gegensatz dazu war die LV-Masse im Mittel bei den bestrahlten Patienten von Heidenreich et al. (2003) geringer als in der Framingham-Kohorte. Es wurde zudem eine leichte weitere Abnahme der LV-Masse mit längerem Follow-up festgestellt. Glanzmann et al. (1994) konnten bei 3 Patienten eine Verdickung der linksposterioren Wand als Zeichen einer Hypertrophie ermitteln. Eine Dilatation des linken Vorhofes wurde hier bei insgesamt 4 Patienten gesehen. Weathal et al. (2009) zeigten eine Vergrößerung des linksatrialen Diameters in allen untersuchten Patienten.

Die eigenen erhobenen Messwerte sprechen für eine besondere Dosisbelastung der basalen Myokardsegmente. Relevante Pathologien aufgrund eines Strahlenschadens müssten daher in diesem Bereich zu finden sein.

## 5.7 Perikarderkrankungen

Historisch stellten perikardiale Komplikationen in der frühen Ära der thorakalen Bestrahlung die häufigste und relevanteste Komplikation dar. 20-40 % der behandelten Patienten entwickelten eine Perikarditis (Carmel et al., 1976; Martin et al., 1975; Pohjola-Sintonen et al., 1987; Arsenian, 1991). Eine frühe akute Perikarditis ist mit einem großen mediastinalem Bulk mit Kontakt an das Perikard assoziiert (Adams et al., 2003). Neben der akuten Perikarditis, welche teilweise mit einem Perikarderguss vergesellschaftet sein konnte, stellte die chronische Perikarditis mit möglicher Konstriktion eine weitere Langzeitfolge bei historisch bestrahlten Patienten dar. Galper et al. (2011) berichten bei der Nachbeobachtung von 1279 Patienten, die im Zeitraum 1969-1998 behandelt wurden, von 5 Perikarditiden und 6 Perikardergüssen nach einem medianem Follow-up von 18,3 Jahren. Bei 4 Patienten war eine chirurgische Intervention notwendig, bei 5 Patienten eine Perikardpunktion. Die moderne opponierende Anordnung der Strahlenfelder, eine Begrenzung der Dosis pro Fraktion auf maximal 2 Gy und eine Limitierung der Gesamtdosis bis maximal 30 Gy, sowie die Einführung der Subkarinalblöcke haben diese Inzidenz auf 2,5 % reduzieren können (Carmel et al., 1976).

Die meisten der für diese Studie eingeschlossenen Patienten erfüllen diese Kriterien. 23 der insgesamt 32 Patienten wurden mit einer Dosis von maximal 30 Gy bestrahlt. Bei allen Patienten betrug die Dosis pro Einzelfraktion 1,8 oder 2 Gy. Die Anwendung von Subkarinalblöcken fand statt, sofern sich ein großes Herzvolumen im Strahlenfeld befand.

Relevante perikardiale Pathologien lassen sich mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) diagnostizieren. Hierbei lässt sich ein möglicher Erguss quantifizieren und eine Tamponade evaluieren. Entzündliche Veränderungen führen zu umschriebenen oder generalisierten Verdickungen. Eine Pericarditis constrictiva ist mit einer diastolischen Dysfunktion assoziiert. Pathognomonisch ist laut Weihs et al. (2009) die Einstromgeschwindigkeit des septalen und lateralen Mitralklappenannulus deutlich erhöht ( $E' > 8\text{cm/s}$ ).

Heidenreich et al. (2003) nutzten das TTE für die Untersuchung 254 asymptomatischer Hodgkin-Überlebender, welche über 35 Gy mediastinale Bestrahlung erhielten. Bereits ab 15 Gy wurde ein Strahlenblock für den linken Ventrikel verwendet und ab 30 Gy ein Subkarinalblock. Es ließen sich sonographisch in 21 % Perikardverdickungen nachweisen. Je länger das Follow-up-Intervall, desto häufiger wurde dieser Befund erhoben. In der Framingham-Kohorte betrug der Anteil mit nachweisbarer Perikardverdickung dagegen nur 2,5 % (Savage et al., 1983). Eine hämodynamische Relevanz ergab sich aus dem Befund nicht. Insbesondere zeigten sich keine Hinweise für eine restriktive Perikarditis. Ein Perikarderguss wurde in 3 % gefunden. Diese waren nur schmal und ohne Beeinträchtigung der Herzhöhlen.

## **5.8 Herzrhythmusstörungen**

Prinzipiell besteht die Möglichkeit zur Entwicklung jeglicher Arrhythmie nach mediastinaler Bestrahlung (Orzan et al., 1993; Cohen et al., 1981; Pohjola-Sintonen et al., 1990; Slama et al., 1991). Infranodale Blockierungen scheinen gegenüber nodalen Blockbildern zu dominieren mit einem Überwiegen von Rechtsschenkelblöcken (La Vecchia, 1996; Slama et al., 1991; Glanzmann et al., 1994; Heidenreich et al., 2003). In einer Studie von Adams et al. (2004) wurden 48 Patienten aus Boston median 14,3 Jahre nach Therapie nachuntersucht. Als häufigste EKG-Veränderung zeigte sich hierbei eine RSR'-Konfiguration in den rechtspräkordialen Ableitungen. Dies stellt den Autoren zufolge eine beginnende Rechtsschenkelblockierung dar. Diese Ergebnisse wurden aufgrund der anterioren Lage des rechten Tawara-Schenkels angenommen.

Demgegenüber stehen die eigenen Untersuchungen, in denen sich bei den anatomischen Vergleichen kein Unterschied in der Dosis zwischen anterioren und posterioren Herzstrukturen ergaben. Durch die modernen Bestrahlungstechniken mit gleichgewichteten anterioren und posterioren Feldern resultiert eine homogene Dosisverteilung. Demzufolge ist es auch schwer nachzuvollziehen, ob es für spezifische Strukturen des kardialen Reizbildungs- und Leitungssystems eine individuelle Dosis-Wirkungs-Beziehung existiert. Möglicherweise stellt die Dominanz der infranodalen Blockierungen auch eine Folge einer höheren Strahlensensibilität dar.

Ob Arrhythmien direkte Folge einer Schädigung des Reizbildungs- und Leitungssystems sind oder sekundäre Folge einer myokardialen Fibrose des umliegenden Gewebes, ist derzeit ebenfalls noch unklar (Madan et al., 2015).

Inkomplette Rechtsschenkelblöcke lassen sich im Übrigen auch bei gesunden jungen Menschen nachweisen ohne Krankheitswert (Glanzmann et al., 1994). Allerdings scheinen Herzrhythmusstörungen bei den Langzeitüberlebenden nach Hodgkin-Lymphom eine relevante Rolle zu spielen. Es besteht ein fast doppeltes Risiko für die Notwendigkeit zur Schrittmacher- oder ICD-Implantation im Vergleich zur Normalbevölkerung (Galper et al., 2011).

Feng et al. (2011) konturierten lediglich den AV-Knoten als singuläre Struktur. Bei den eigenen Patienten konnte diese Untersuchung aufgrund der schlechteren Qualität der CT-Bilder nicht erfolgen.

## **5.9 Kardiotoxische Chemotherapie**

Aufgrund der kombinierten Modalität mit Chemotherapie gefolgt von mediastinaler Bestrahlung konnte eine Reduktion der Intensität beider Therapiesäulen bei gleichbleibender Effektivität erreicht werden (Specht et al., 1998; Noordijk et al., 2006; Engert et al., 2007; Fermè et al., 2007). Nichtsdestotrotz verbleibt neben der radiogenen Kardiotoxizität ein zusätzlich erhöhtes kardiales Risiko durch die Anwendung spezifischer Chemotherapeutika. In den angewandten Regimen spielen Anthrazykline hierbei eine wichtige Rolle. Sie führen dosisabhängig zu myokardialen Umbauprozessen, welche langfristig zu einer dilatativen oder restriktiven Kardiomyopathie führen mit resultierender Einschränkung der systolischen Pumpfunktion. Bei einer Begrenzung der Dosis auf  $550 \text{ mg/m}^2$  variiert die Inzidenz von Kardiomyopathien zwischen 7 % (Tokarska-Schlattner et al., 2006) und 26 % (Swain et al., 2003).

Bestrahlung und Chemotherapie scheinen hinsichtlich der Kardiotoxizität synergistisch zu wirken. In den Untersuchungen von Myrehaug et al. (2008) war das relative Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund kardialer Ursachen nach kombinierter Radiochemotherapie nach Hodgkin-Lymphom am höchsten, vor der Gruppe mit alleiniger Bestrahlung bzw. alleiniger Chemotherapie. Gleiches konnten Swerdlow et al. (2007) für die kardiale Mortalität nach Therapie des Hodgkin-Lymphoms belegen. Auch zeigte sich das relative Risiko bei Kombination von ABVD mit Bestrahlung mit 21,1 deutlich höher als bei alleiniger Chemotherapie mit 7,8. Ab einer kumulativen Dosis von mehr als  $250 \text{ mg/m}^2$  besteht zudem ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Vitien (Joensuu, 1989; Mulrooney et al., 2009).

Bei den hier untersuchten Patienten wurde in mindestens 28 der 32 Patienten anthrazyklinhaltige Chemotherapien verwendet. Die kumulative Gesamtdosis variierte zwischen 50 mg/m<sup>2</sup> und 232 mg/m<sup>2</sup> (im Mittel 132 mg/m<sup>2</sup>).

Neben den Anthrazyklinen haben auch alkylierende Substanzen potentiell kardiotoxische Eigenschaften. Sie führen in seltenen Fällen zu Myo- oder Perikarditiden. Hochdosiert beträgt die Inzidenz einer hämorrhagischen Myokarditis 1-2 % (Zbinden et al., 2010). Weiterhin kann es ebenfalls zu einer Reduktion der linksventrikulären Pumpfunktion in 7-28 % der Fälle kommen (Braverman et al., 1991, Goldberg et al., 1986, Gottdiener et al., 1981). Bei den untersuchten Patienten wurde in mindestens 20 von 32 Fällen Cyclophosphamid verwendet.

## **5.10 Klassische Risikofaktoren**

Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren sind neben der Bestrahlung bedeutsam für Langzeitüberlebende des Hodgkin-Lymphoms. So hatten bei Hull et al. (2003) alle Patienten, welche im Verlauf eine KHK entwickelten, mindestens einen traditionellen Risikofaktor. Darunter zählten unter anderem arterielle Hypertonie (Hull et al., 2003; Küpeli et al., 2010; Myrehaug et al., 2008; van Nimwegen et al., 2016), Hypercholesterinämie (Hull et al., 2003; Aleman et al., 2007), Rauchen (Aleman et al., 2007; Myrehaug et al., 2008) und Diabetes mellitus (Myrehaug et al., 2008). Das relative Risiko für ischämische Kardiomyopathien wird durch diese Risikofaktoren von 0,96 auf 2,36 erhöht (Glanzmann et al., 1998).

Bei 11 der untersuchten 32 Patienten waren in den Patientenakten die genannten Risikofaktoren dokumentiert. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie ist die Zahl der tatsächlich vorliegenden Risikofaktoren nur spekulativ, da eine systematische Erfassung zum Zeitpunkt der Therapie nicht stattfand.

Allerdings zeigen auch einige Untersuchungen speziell mittels Computertomographie, dass eine vorzeitige koronare Arteriosklerose oder die Entstehung von Vitien auch ohne Vorliegen klassischer Risikofaktoren möglich sein kann (Küpeli et al., 2010; Rademaker et al., 2008; Apter et al., 2006; McEniery et al., 1987; Miltenyi et al., 2004; Cella et al., 2011). Die klassischen Risikofaktoren führen aber zu einem stärkeren Progress der kardiovaskulären Morbiditäten (Kleikamp et al., 1997).

Weitere unabhängige Einflussfaktoren sind das Alter und die Länge des Follow-up. Je jünger die Patienten zum Zeitpunkt der Therapie sind, desto höher ist das relative Risiko für kardiotoxische Effekte (Adams et al., 2003). So beträgt das relative Risiko für fatale Myokardinfarkte bei Patienten, die vor dem 21. Lebensjahr behandelt wurden 44,1 (Hancock et al., 1993b). Das absolute Risiko steigt mit zunehmendem Alter bei Therapie (Adams et al., 2003; Hancock et al., 1993a). Ursächlich wird hierbei eine erhöhte Rate an bereits präexistierenden kardiovaskulären Erkrankungen in höherem Patientenalter diskutiert.

Aufgrund des frühen Häufigkeitsgipfels im jungen Erwachsenenalter und der günstigen Prognose in frühen Stadien resultiert eine hohe Zahl von Langzeitüberlebenden. Daher spielt die kardiologische Nachsorge in dieser Patientengruppe eine bedeutende Rolle. Neben dem regelmäßigen Screening für kardiovaskuläre Erkrankungen kommt dem Management traditioneller Risikofaktoren eine wichtige Bedeutung zu, auch wenn die Patienten asymptomatisch sind. Chen et al. (2009) zeigten, dass durch eine gezielte Therapie einer Dyslipidämie sich das Langzeitüberleben verbessert.

Als Screening-Methoden eignen sich neben der körperlichen Untersuchung nichtinvasive Verfahren, wie EKG, Echokardiographie oder Computertomographie zur Bestimmung des koronaren Kalziumscores zur Früherkennung einer KHK. Validierte Screening-Programme zur kardialen Nachsorge onkologischer Patienten existieren derzeit nicht. Van Leuwen-Segarceanu et al. (2011) arbeiteten jedoch ein gut begründetes und praktikables Modell zur Nachsorge bei Hodgkin-Langzeitüberlebenden heraus (Abbildung 7).

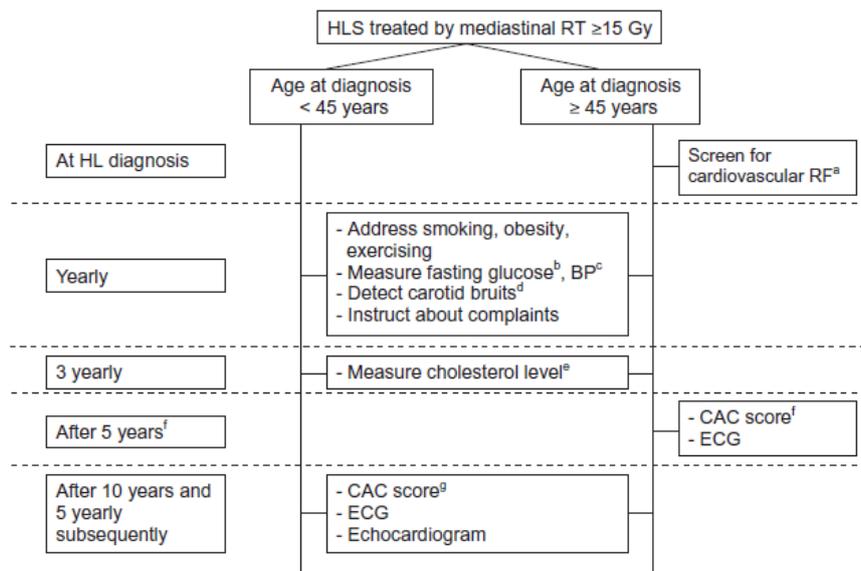


ABBILDUNG 7: Kardiovaskuläres Screening-Programm für Überlebende eines Hodgkin-Lymphoms (HLS) nach Van Leuwen-Segarceanu et al. (2011). RT = Strahlentherapie, HL = Hodgkin-Lymphom, RF = Risikofaktoren, BP = Blutdruck, CAG = koronarer Calcium-Score, ECG = EKG.

## 5.11 Limitationen der Arbeit

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit müssen aber aufgrund einiger Limitationen kritisch bewertet werden. Zum einen besteht die Patientenkohorte aus insgesamt nur 32 Patienten. Die Untergruppe der Extended-Field-Patienten, sowie der Involved-Field-Patienten mit Mehrfeld-Technik setzte sich aus 5 bzw. 4 Patienten zusammen, sodass die statistische Aussagekraft der Studie gemindert wurde. Zudem wurden Patienten mit Extended-Field mit einer höheren Dosis bestrahlt (im Mittel 35,4 Gy vs. 28,0 Gy Involved-Field).

Weiterhin war die Qualität der zur Bestrahlungsplanung akquirierten CT-Bilder gering. Die Schichtdicke variierte zwischen 2,5 und 10 mm. Bei keinem der Patienten erfolgte die Anwendung von Kontrastmittel zur Differenzierung von Gefäßen. Ebenfalls wurde primär die Tumorregion CT-morphologisch erfasst. Daher erfolgte in einigen Fällen nur eine unvollständige Abbildung des Herzens, wodurch insbesondere inferiore Strukturen, wie die V. cava inferior, nicht gänzlich erfasst wurden. Auch die Ventrikel konnten in einigen Fällen nicht vollständig dargestellt werden, was zu Verzerrungen der Dosis-Volumen-Histogramme führte. Die minimale Dosis kardialer Strukturen wurde daher wahrscheinlich überschätzt, ebenso die mittlere und mediane Dosis. Hinsichtlich der maximalen Dosis dürfte es keine Beeinflussung geben, da sich das Dosismaximum jeweils im oberen Mediastinum befand.

Die Planungen für Extended-Field und Involved-Field erfolgten jeweils an unterschiedlichen Patienten mit jeweils unterschiedlichem mediastinalem Befall, sodass sich letztlich ein direkter Dosis-Vergleich aufgrund geringer individueller anatomischer Unterschiede schwierig gestaltet. Abweichungen in der Durchführung der Bestrahlung, wie zum Beispiel Lagerungsartefakte können zusätzlich zu einem Differieren von der tatsächlichen Strahlenbelastung führen.

## 6. Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigt die hier vorliegende Arbeit die Dosisbelastung an kardialen und einigen extrakardialen Strukturen bei 32 Patienten, die in dem Zeitraum von Januar 1997 bis April 2010 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie Halle (Saale) behandelt wurden. In diesem Zeitraum wurden 5 Patienten mit Extended-Field-Konzept bestrahlt und 27 Patienten mit Involved-Field-Konzept. Bei letztgenannten erfolgte eine gesonderte Betrachtung von 4 Patienten, die mittels unkonventioneller Mehrfeld-Technik behandelt wurden. Die mediane Bestrahlungsdosis aller Patienten betrug 34,8 Gy.

Es wurden 517 von insgesamt 544 darstellbaren Strukturen konturiert und mittels Collapsed-Cone-Algorithmus in ihrer Dosisbelastung untersucht. Die resultierenden Dosis-Volumen-Histogramme zeigten bei Vergleich von Extended-Field- und Involved-Field-Bestrahlung nur wenig signifikant unterschiedliche Dosis-Belastungen, trotz der verschiedenen Verschreibungsdosen (Median 37,8 Gy bzw. 30,0 Gy,  $p = 0,016$ ). Der Median der mittleren Gesamtherzdosis aller Patienten betrug 16,76 Gy. Bei weiterer Analyse der Involved-Field-Gruppe ließen sich dagegen deutlich häufiger und zum Teil erheblichere Unterschiede zwischen konventioneller Gegenfeld-Technik und individueller Mehrfeld-Technik nachweisen. Hier scheint es einen Vorteil für die individuellen Techniken zu geben.

Insgesamt betrachtet haben extrakardiale Strukturen im oberen Mediastinum erwartungsgemäß eine höhere Dosis erhalten, da die Zielvolumina in den meisten Fällen dort lokalisiert sind. Keine Unterschiede fanden sich zwischen rechts- und linksthorakalen Strukturen, sowie zwischen anterior und posterior lokalisierten Regionen.

Die Auswertung des Dosisverlaufs der Koronarien ergab ein Maximum im ostialen und proximalen Bereich mit einem Abfall im zunehmenden Verlauf. Dies zeigt sich in einer späteren Entstehung einer proximal lokalisierten KHK, die bei akutem Koronarverschluss in einem großen Infarktareal resultiert mit einer folgenden hohen Anzahl an plötzlichen fatalen Myokardinfarkten. Die Dosis der Aortenklappe könnte zukünftig als Indikator für die proximale Koronardosis dienen.

Entgegen den aus der Literatur abgeleiteten Erwartungen fand sich die höchste mittlere Dosis an der Pulmonalklappe (Median 25,3 Gy), gefolgt von der Aortenklappe und der Mitralklappe. Im Bereich der Trikuspidalklappe war die mittlere Dosis im Median mit 19,1 Gy am niedrigsten.

Wahrscheinlich stellt im Klappenbereich die Dosis nur einen Teilaspekt bei der Entstehung von Vitien dar. Zwar existiert eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung, jedoch besteht ein relevantes Risiko erst ab einem Grenzwert von 30 Gy. Neben präexistierenden Risikofaktoren scheinen die Hochdruckverhältnisse im linken Kreislauf zu progredienten Klappeninsuffizienzen zu führen. Im weiteren Verlauf sind allerdings auch Stenosen möglich.

Keine Unterschiede zeigten sich in der Untersuchung der Dosis zwischen linkem und rechtem Ventrikel. Vom linken Ventrikel sind in der Literatur Einschränkungen sowohl der systolischen als auch diastolischen Funktion bekannt. Diese entstehen sowohl durch direkte Strahleneinwirkung als auch durch die Anwendung kardiotoxischer Chemotherapien bestehend aus Anthrazyklinen und Alkylantien. Zwar lässt sich durch die kombinierte Modalität die Intensität der einzelnen Therapien senken, jedoch haben beide Therapien zusammen einen synergistischen kardiotoxischen Effekt. Ob diese Effekte auch den rechten Ventrikel betreffen, ist derzeit noch nicht erforscht. Die Rechtsherzinsuffizienz stellt jedoch ein insgesamt relativ seltenes Krankheitsbild dar.

Herzrhythmusstörungen durch Bestrahlung sind ein bekanntes Phänomen. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung lässt sich aufgrund der geringen Größe der beteiligten Strukturen und der hohen Beweglichkeit im Strahlenfeld aufgrund der Herz- und Lungenmechanik fast unmöglich nachweisen. Sie haben allerdings auch auf die Langzeitprognose der Patienten nur wenig Einfluss bzw. lassen sich gut therapieren.

Limitationen dieser Arbeit liegen in der geringen Fallzahl und der limitierten Qualität der zur Verfügung stehenden Bestrahlungsplanungs-CTs. Aktuelle Behandlungskonzepte beinhalten zudem kleinere Zielvolumina, geringere Verschreibungsdosen und benutzen außerdem modernere Möglichkeiten der Dosis-Applikation. Jedoch ist aufgrund der günstigen Prognose der Patienten ein Großteil noch am Leben und steht damit unter erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen. Mit den Ergebnissen kann daher die kardiale Nachsorge dieser Patientengruppe verbessert werden.

# 7. Literaturverzeichnis

- Adams MJ, Lipschultz SE, Schwartz C, Fajardo LF, Coen V, Constine LS (2003) Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 45:55-75.
- Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, Tarbell NJ, Treves ST, Diller L, Greenbaum N, Mauch P, Lipschultz SE (2004) Cardiovascular status in long-term survivors of hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol* 22:3139-3148.
- Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE (2003) Long-term cause-specific mortality of patients treated for hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 21:3431-3439.
- Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP, Hart AA, Klokman WJ, Kuenen MA, Ouwens GM, Bartelink H, van Leeuwen FE (2007) Late cardiotoxicity after treatment for hodgkin lymphoma. *Blood* 109:1878-1886.
- Apter, Shemesh J, Raanani P, Portnoy O, Thaler M, Zissin R, Ezra D, Rozenman J, Pfeffer R, Hertz M (2006) Cardiovascular calcifications after radiation therapy for hodgkin lymphoma: computed tomography detection and clinical correlation. *Coron Artery Dis* 17:145-151.
- Armitage J (2011) Clinical Evaluation. In: Engert A (ed): *Hodgkin Lymphoma – A Comprehensive Update On Diagnostics and Clinics*. Springer Berlin-Heidelberg, 2011, pp. 65-76.
- Arsenian MA (1991) Cardiovascular sequelae of therapeutic thoracic radiation. *Prog Cardiovasc Dis*. 33:299-311.
- Barnes B., Bertz J, Buttman-Schweiger N, Fiebig J, Jordan S, Kraywinkel K, Niemann H, Nowossadeck E, Poethko-Müller C, Prütz F, Rattay P, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, Wolf U, Castell S, Deleré Y, Grabow D, Kaatsch P, Multmeier J, Spix C, Tenckhoff B (2016) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland – Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Robert Koch-Institut Berlin 2016.
- Boivin JF, Hutchison GB, Lubin JH, Mauch P (1992) Coronary artery disease mortality in patients treated for hodgkin's disease. *Cancer* 69:1241-1247.
- Bonadonna G, Santoro A (1982) ABVD chemotherapy in the treatment of hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev* 9: 21-35.
- Braverman, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT (1991) Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 9:1215-1223.
- Brillant C, Terschueren C, Franklin J, Gierer S, Heidelberg S, Paulus U, Diehl V, Engert A, Hoffmann W (2007a) Besseres progressionsfreies Überleben für Hodgkin-Patienten, die innerhalb von Therapieoptimierungsstudien behandelt wurden: Ergebnisse des Projekts „Therapieoptimierungsprotokolle in der Chemo- und Strahlentherapie der Malignen Lymphome (TOPICS-ML)“, 7. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung des Deutschen Netzwerks für Versorgungsforschung. Köln, 16.-18.10.2008. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2008. DocE11.
- Brillant C, Terschueren C, Gierer S, Paulus U, Diehl V, Hoffmann W (2007c) Comparison of survival rates for german patients with hodgkin lymphoma who were treated inside vs. outside therapy optimisation protocols results of the Topics-ML study. 7th International symposium on Hodgkin Lymphoma, Köln. *Haematologica* 2007b 9:35.

- Brosius FC, Waller BF, Roberts WC (1981) Radiation heart disease: analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med* 70:519-530.
- Campbell BA, Hornby C, Cunninghame J, Burns M, MacManus M, Ryan G, Lau E, Seymour JF, Wirth A (2012) Minimising critical organ irradiation in limited stage Hodgkin lymphoma: a dosimetric study of the benefit of involved node radiotherapy. *Ann oncol* 23:1259-1266.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M (1971) Report of the committee on hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 31:1860-1861.
- Carmel RJ, Kaplan HS (1976) Mantle irradiation in hodgkin's disease. *Cancer* 37:2813-2815.
- Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, Leisenring WM, Tooze JA, Goodman P, Stovall M, Robison LL, Hudson MM (2011) Morbidity and mortality in long-term survivors of hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. *Blood* 117:1806-1816.
- Cella L, Liuzzi R, Conson M, Torre G, Caterino M, De Rosa N, Picardi M, Camera L, Solla R, Farella A, Salvatore M, Pacelli R (2011) Dosimetric predictors of asymptomatic heart valvular dysfunction following mediastinal irradiation for hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 101:316-321.
- Cella L, Liuzzi R, Conson M, D'Avino V, Salvatore M, Pacelli R (2013) Multivariate normal tissue complication probability modeling of heart valve dysfunction in hodgkin lymphoma survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88:304-310.
- Chen AB, Punglia RS, Kuntz KM, Mauch PM, Ng AK (2009) Cost effectiveness and screening interval of lipid screening in hodgkin's lymphoma survivors. *J Clin Oncol* 27:5383-5389.
- Claviez A, Dörffel W, Körholz D, Mann G, Stein H, Kluge R, Kortmann RD, Pötter R, Kuhnt T, Spielmann R (2008) Hodgkin-Lymphom. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Berlin.
- Cohen SI, Bharati S, Glass J, Lev M (1981) Radiotherapy as a cause of complete atrioventricular heart block in hodgkin's disease. An electrophysiological-pathological correlation. *Arch Intern Med* 141:676-679.
- Constine LS, Schwartz RG, Savage DE, King V, Muhs A (1997) Cardiac function, perfusion, and morbidity in irradiated long-term survivors of hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:897-906.
- Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, van Nimwegen FA, Krol AD, Janus CP, van Leeuwen FE, Aleman BM (2015) Risk for valvular heart disease after treatment for hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 107:djv008.
- Daniels LA, Krol AD, de Graaf MA, Scholte AJ, Van't Veer MB, Putter H, de Roos A, Schalijs MJ, Creutzberg CL (2014) Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation in hodgkin lymphoma survivors: phase II study of indication and acceptance. *Ann Oncol* 25:1198-1203.
- DeVita VT, Serpick AA, Carbone PP (1970) Combination chemotherapy in the treatment of advanced hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 73:881-895.
- Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, Tesch H, Herrmann R, Dörken B, Müller-Hermelink HK, Dühmke E, Loeffler M (2003) Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced hodgkin's disease. *N Engl J Med* 348:2386-2395.

- Diehl V, Thomas RK, Re D (2004) Part II: Hodgkin's lymphoma - diagnosis and treatment. *Lancet Oncol* 5:19-26.
- Dietlein M, Eich HT, Borchmann P, Engert A, Kobe C (2010) PET beim Hodgkin-Lymphom. *Onkologe* 16:18-27
- Dühmke E, Diehl V, Loeffler M, Mueller RP, Ruehl U, Willich N, Georgii A, Roth S, Matthaei D, Sehlen S, Brosteanu O, Hasenclever D, Wilkowski R, Becker K (1996) Randomized trial with early-stage hodgkin's disease testing 30 Gy vs. 40 Gy extended field radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:305-10.
- Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, Herrmann R, Pfreundschuh M, Sieber M, Tesch H, Franke A, Koch P, de Wit M, Paulus U, Hasenclever D, Loeffler M, Müller RP, Müller-Hermelink HK, Dühmke E, Diehl V (2007) Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastin, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 25:3495-3502.
- Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M (2010) Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21 Suppl 5:v168-171.
- Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, Zijlstra J, Král Z, Fuchs M, Hallek M, Kanz L, Döhner H, Dörken B, Engel N, Topp M, Klutmann S, Amthauer H, Bockisch A, Kluge R, Kratochwil C, Schober O, Greil R, Andreesen R, Kneba M, Pfreundschuh M, Stein H, Eich HT, Müller RP, Dietlein M, Borchmann P, Diehl V (2012) Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non inferiority trial. *Lancet* 379:1791-1799.
- Engert A, Antoch G, Behringer K, Böll B, Borchmann P, Buck A, Dietlein M, Eich HT, Eichenauer DA, Engert A, Fuchs M, Halbsguth T, Hansmann ML, Hentrich M, Holtkamp U, Huober J, Jahn P, Klimm B, Kobe C, Kriz J, Müller H, Müller RP, Naumann R, Rancea M, Rosenwald A, Rüffler U, Schmidberger H, Schmidtke B, Skoetz N, Stattaus J, Thielen I, von Tresckow B, Wonsgo D, Wyen C (2013) Hodgkin Lymphom – S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Berlin.
- Eriksson F, Gagliardi G, Liedberg A, Lax I, Lee C, Levitt S, Lind B, Rutqvist LE (2000) Long-term cardiac mortality following radiation therapy for hodgkin's disease: analysis with the relative seriality model. *Radiation Oncol* 55:153-162.
- Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, Hayman JA, Jagsi R, Jolly S, Larouere J, Soriano J, Marsh R, Pierce LJ (2011) Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:10-18.
- Fermè C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, Girinsky T, Brice P, van't Veer MB, Walewski JA, Lederlin P, Tirelli U, Carde P, Van den Neste E, Gyan E, Monconduit M, Diviné M, Raemaekers JM, Salles G, Noordijk EM, Creemers GJ, Gabarre J, Hagenbeek A, Reman O, Blanc M, Thomas J, Vié B, Kluin-Nelemans JC, Viseu F, Baars JW, Poortmans P, Lugtenburg PJ, Carrie C, Jaubert J, Henry-Amar M (2007) Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007 357:1916-1927.
- Fiandra C, Filippi AR, Catuzzo P, Botticella A, Ciammella P, Franco P, Borca VC, Ragona R, Tofani S, Ricardi U (2012) Different IMRT solutions vs. 3D-Conformal radiotherapy in early stage hodgkin's lymphoma: dosimetric comparison and clinical considerations. *Radiat Oncol* 7:186.

- Fuchs R (2007) Hodgkin Lymphom Klinik. In: Fuchs R (Hrsg.): Maligne Lymphome. Diagnostik & Therapie, 3. Aufl. Nora-Verlag, Stolberg, 2007.
- Gagliardi G, Lax I, Rutqvist LE (2001) Partial irradiation of the heart. *Semin Radiat Oncol* 11:224-233.
- Galper S, Yu JB, Mauch PM, Strasser JF, Silver B, Lacasce A, Marcus KJ, Stevenson MA, Chen MH, Ng AK (2011) Clinical significant cardiac disease in patients with hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. *Blood* 117:412-418.
- Gilbert R. (1939) Radiotherapy in hodgkin's disease (malignant granulomatosis): anatomic and clinical foundations; governing principles; results. *Amer J Roentgenol* 41:198-241.
- Girinsky T, M'Kacher R, Lessard N, Koscielny S, Elfassy E, Raoux F, Carde P, Santos MD, Marginaud JP, Sabatier L, Ghalibafian M, Paul JF (2014) Prospective coronary heart disease screening in asymptomatic hodgkin lymphoma patients using coronary computed tomography angiography: results and risk factor analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89:59-66.
- Glanzmann C, Huguenin P, Lütolf UM, Maire R, Jenni R, Gumpfenberg V (1994) Cardiac lesions after mediastinal irradiation for hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 30:43-54.
- Glanzmann C, Kaufmann P, Jenni R, Hess OM, Huguenin P (1998) Cardiac risk after mediastinal irradiation for hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 46:51-62.
- Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, Rapoport JM (1986) Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood*:1114-1118.
- Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Zegler A (1981) Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 141:758-763.
- Hancock S, Donaldson SS, Hoppe RT (1993a) Cardiac disease following treatment of hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 11:1208-1215.
- Hancock S, Tucker MA, Hoppe RT (1993b) Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of hodgkin's disease. *JAMA* 27:1949-1955.
- Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I (2003) Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 42:743-749.
- Heidenreich PA, Schnittger I, Hancock SL, Atwood JE (2004) A systolic murmur is a common presentation of aortic regurgitation detected by echokardiography. *Clin Cardiol* 27:502-506.
- Heidenreich PA, Hancock SL, Vagelos RH, Lee BK, Schnittger I (2005) Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. *Am Heart J* 150:977-982.
- Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, Vagelos RH, Lee BK, Mariscal CS, Tate DJ, Horning SJ, Hoppe RT, Hancock SL (2007) Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 25:43-49.
- Henry-Amar M., Hayat M, Meerwaldt JH, Burgers M, Carde P, Somers R, Noordijk EM, Monconduit M, Thomas J, Cosset JM, van der Schueren E, Regnier R, Bron D, Lutsman-Marechal J, Tanguy A, de Pauw B, Tubiana M (1990) Causes of death after therapy for early stage hodgkin's disease entered on EORTC protocols. EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 19:1155-1157.
- Hodgkin T (1832) On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans* 17:68-11.

- Hohaus S, Santangelo R, Giachelia M, Vannata B, Massini G, Cuccaro A, Martini M, Cesarini V, Cenci T, D'Alo F, Voso MT, Fadda G, Leone G, Larocca LM (2011) The viral load of Epstein-Barr virus (EBV) DNA in peripheral blood predicts for biological and clinical characteristics in Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res* 17:2885-2892.
- Hoppe RT (1997): Hodgkin's disease: Complications of therapy and excess mortality. *Ann oncol* 8 (suppl. 1):S115-S118.
- Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, Morris CG, Latif N, Dang NH, Lynch J, Li Z, Mendenhall NP (2012) Consolidative Involved-node proton therapy for stage Ia-IIIb mediastinal Hodgkin lymphoma: preliminary dosimetric outcomes from a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:260-267.
- Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP (2003) Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 290: 2831-2837.
- Ilhan I et al. (1995) Late cardiac effects after treatment for childhood Hodgkin's disease with chemotherapy and low-dose radiotherapy. *Postgrad Med J* 71:164-167.
- Ilhan I, Sarialioglu F, Ozbarlas N, Büyükpamukçu M, Akyüz C, Kutluk T (1995) Late cardiac effects after treatment for childhood Hodgkin's disease with chemotherapy and low-dose radiotherapy. *Postgrad Med J* 71:164-167.
- Joensuu H (1989) Acute myocardial infarction after heart irradiation in young patients with Hodgkin's disease. *Chest* 95:388-390.
- Kaplan HS (1962) The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology* 78:553-561.
- Kaplan HS (1966) Evidence for a tumoricidal dose level in the radiotherapy of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 26:1221-1224.
- Kaplan HS (1980) Hodgkin's disease. ed. 2 Harvard University Press, Cambridge, 1980, pp. 421-427.
- King V, Constine LS, Clark D, Schwartz RG, Muhs AG, Henzler M, Hutson A, Rubin P (1996) Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:881-889.
- Kleikamp G, Schnepfer U, Körfer R (1997) Coronary artery and aortic valve disease as a long-term sequel of mediastinal and thoracic irradiation. *Thorac Cardiovasc Surg* 45:27-31.
- Koeck J, Abo-Madyan Y, Lohr F, Stieler F, Kriz J, Mueller RP, Wenz F, Eich HT (2011) Radiotherapy for early mediastinal Hodgkin lymphoma according to the German Hodgkin Study Group (GHSG): the role of intensity-modulated radiotherapy and involved-node radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:268-276.
- Koh ES, Tran TH, Heydari M, Sachs RK, Tsang RW, Brenner DJ, Pintilie M, Xu T, Chung J, Paul N, Hodgson DC (2007) A comparison of mantle versus involved-field radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: reduction in normal tissue dose and second cancer risk. *Radiat Oncol* 15; 2:13.
- Körholz D, Mauz-Körholz C, Vordermark D, Kluge R, Dieckmann K (2014) Increased relapse rates in early stage Hodgkin lymphoma (HL) patients without radiotherapy: the German Society of Radiooncology (DEGRO) advises to treat all early stage HL patients with radiotherapy. *Klin Padiatr* 226:307-308.

- Küpeli S, Hazirolan T, Varan A, Akata D, Alehan D, Hayran M, Besim A, Büyükpamukçu M (2010) Evaluation of coronary artery disease by computed tomography angiography in patients treated for childhood hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 28:1025-1030.
- Küppers R, Engert A, Handmann ML (2012) Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest* 122:3439-3447.
- La Vecchia (1996) Physiologic dual chamber pacing in radiation-induced atrioventricular block. *Chest* 110:580-581.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ (2005) Recommendations for chamber quantification: a report from the american society of echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the european association of echocardiography, a branch of the european society of cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18:1440-1463
- Linke-Serinsöz E, Fend F, Quintanilla-Martinez L (2017) Human immunodeficiency virus (HIV) and epstein-barr-virus related lymphomas, pathology view point. *Semin Diagn Pathol* 34:352-363.
- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M (1989) Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 7:1630-1636.
- Lukes RJ, Butler JJ (1966) The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 26:1063-1083.
- Lund MB, Ihlen H, Voss BM, Abrahamsen AF, Nome O, Kongerud J, Stugaard M, Forfang K (1996) Increased risk of heart valve regurgitation after mediastinal radiation for Hodgkin's disease: an echocardiographic study. *Heart* 75:591-595.
- Machann W, Beer M, Breunig M, Störk S, Angermann C, Seufert I, Schwab F, Kölbl O, Flentje M, Vordermark D (2011) Cardiac magnetic resonance imaging findings in 20-year survivors of mediastinal radiotherapy for hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:1117-1123.
- Madan R, Benson R2, Sharma DN, Julka PK, Rath GK (2015) Radiation induced heart disease: pathogenesis, management and review literature. *J Egypt Natl Canc Inst* 27:187-193.
- Maraldo MV et al. (2012) Risk of developing cardiovascular disease after involved node radiotherapy versus mantle field for hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:1232-1237.
- Maraldo MV, Brodin NP, Vogelius IR, Aznar MC, Munck Af Rosenschöld P, Petersen PM, Specht L (2013) Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 24:2113-2118.
- Maraldo MV, Ng AK (2016) Minimizing cardiac risk with contemporary radiation therapy for hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 34:208-210.
- Martin RG, Ruckdeschel JC, Chang P, Byhardt R, Bouchard RJ, Wiernik PH (1975) Radiation-related pericarditis. *Am J Cardiol* 35:216-220.
- Massini G, Siemer D, Hohaus S (2009) EBV in hodgkin lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 1:e2009013.

- Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, Stiefel M, Winkler M, Vilser C, Dieckmann K, Karlén J, Bergsträsser E, Fosså A, Mann G, Hummel M, Klapper W, Stein H, Vordermark D, Kluge R, Körholz D (2010) Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: The GPOH-HD 2002-study. *J Clin Oncol* 28:3680-3686.
- Mauz-Körholz C Metzger ML, Kelly KM, Schwartz CL, Castellanos ME, Dieckmann K, Kluge R, Körholz D (2015) Pediatric hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 33:2975-2985.
- McEniery PT et al. (1987) Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol* 60:1020-1024.
- Meyer RM, Dorosti K, Schiavone WA, Pedrick TJ, Sheldon WC (2004) Hodgkin's lymphoma: evolving concepts with implications for practice. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 1:184-202.
- Miltenyi Z, Keresztes K, Garai I, Edes I, Galajda Z, Tóth L, Illés A (2004) Radiation-induced coronary artery disease in hodgkin's disease. *Cardiovasc Radiat Med* 5:38-43.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A (2012) ESC guidelines for diagnoses and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail* 14:803-869.
- Mueller NE, Lennette ET, Dupnik K, Birmann BM (2011) Antibody titers against EBNA1 and EBNA2 in relation to hodgkin lymphoma and history of infectious mononucleosis. *Int J Cancer* 130:2886-2891.
- Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, Donaldson SS, Green DM, Sklar CA, Robison LL, Leisenring WM (2009) Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the childhood cancer survivor study cohort. *BMJ* 339:b4606.
- Mulrooney DA, Nunnery SE, Armstrong GT, Ness KK, Srivastava D, Donovan FD, Kurt BA, Metzger ML, Krasin MJ, Joshi V, Durand JB, Robison LL, Hudson MM, Flamm SD (2014) Coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography in adult survivors of childhood hodgkin lymphoma. *Cancer* 120:3536-3544.
- Mussoff K, Stamm H, Lümmel G, Gössel K (1964) Zur Prognose der Lymphogranulomatose. Klinisches Bild und Strahlentherapie. *Freiburger Krankengut 1938-1958*. In: Keiderling W (Hrsg.): Beiträge zur Inneren Medizin, Schattauer, Stuttgart, 1964, S. 549-561.
- Mussoff K, Boutis L (1968) Therapy results in hodgkin's disease Freiburg i. Br., 1948-1966. *Cancer* 21:1100-1113.
- Mussoff K, Weidkuhn V, Bammert J, Felker HU (1985) Diagnostik und Therapie der Hodgkin'schen Erkrankung in Freiburg im Breisgau 1964-1976. 2. Mitteilung: Ergebnisse der Behandlungsperiode 1971-1976 im Vergleich zur Periode 1964-1971. *Strahlentherapie* 161:596-614.
- Myrehaug S, Pintilie M, Tsang R, Mackenzie R, Crump M, Chen Z, Sun A, Hodgson DC (2008) Cardiac morbidity following modern treatment for hodgkin lymphoma: supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leuk Lymphoma* 49:1486-1893.

- Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner H, Becker HJ, Block M, Erbel R, Ertl G, Flückiger U, Franzen D, Gohlke-Bärwolf C, Gattringer R, Graninger W, Handrick W, Herrmann M, Heying R, Horstkotte D, Jaussi A, Kern P, Kramer HH, Kühl S, Lepper PM, Leyh RG, Lode H, Mehlhorn U, Moreillon P, Mügge A, Mutters R, Niebel J, Peters G, Rosenhek R, Schmaltz AA, Seifert H, Shah PM, Sitte H, Wagner W, Wahl G, Werdan K, Zuber M (2007) Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Kardiologie* 1:243-250.
- Ng AK, Bernardo MP, Weller E, Backstrand KH, Silver B, Marcus KC, Tarbell NJ, Friedberg J, Canellos GP, Mauch PM (2002) Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol* 20:2101-2108.
- Nixon AJ, Manola J, Gelman R, Bornstein B, Abner A, Hetelekidis S, Recht A, Harris JR (1998) No long-term increase in cardiac-related mortality after breast-conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. *J Clin Oncol* 16:1374-1379.
- Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, Hagenbeek A, Krol AD, Kluin-Nelemans JC, Tirelli U, Monconduit M, Thomas J, Eghbali H, Aleman BM, Bosq J, Vovk M, Verschueren TA, Pény AM, Girinsky T, Raemaekers JM, Henry-Amar M (2006) Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the european organisation for research and treatment of cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 24:3128-3135.
- Orzan F, Brusca A, Gaita F, Giustetto C, Figliomeni MC, Libero L (1993) Associated cardiac lesions in patients with radiation-induced complete heart block. *Int J Cardiol* 39:151-156.
- Paumier A, Ghalibafian M, Gilmore J, Beaudre A, Blanchard P, el Nemr M, Azoury F, al Hamokles H, Lefkopoulos D, Girinsky T (2012) Dosimetric benefits of intensity-modulated radiotherapy combined with the deep-inspiration breath-hold technique in patients with mediastinal hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:1522-1527.
- Peters MV (1950) A study in survivals in hodgkin's disease treated radiologically. *Am J Roentgenol* 63:299-311.
- Peterson PM, Aznar MC, Berthelsen AK, Loft A, Schut DA, Maraldo M, Josipovic M, Klausen TL, Andersen FL, Specht L (2015) Prospective phase II trial of image-guided radiotherapy in hodgkin lymphoma: Benefit of deep inspiration breath-hold. *Acta Oncol* 54:60-66.
- Pohjola-Sintonen S, Tötterman KJ, Salmo M, Siltanen P (1987) Late cardiac effects of mediastinal radiotherapy in patients with hodgkin's disease. *Cancer* 60:31-37.
- Pohjola-Sintonen S, Tötterman KJ, Kupari M (1990) Sick sinus syndrome as a complication of mediastinal radiation therapy. *Cancer* 65:2494-2496.
- Purz S, Mauz-Körholz C, Körholz D, Hasenclever D, Krausse A, Sorge I, Ruschke K, Stiefel M, Amthauer H, Schober O, Kranert WT, Weber WA, Haberkorn U, Hundsdörfer P, Ehlert K, Becker M, Rössler J, Kulozik AE, Sabri O, Kluge R (2011) [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of bone marrow involvement in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 29:3523-3528.
- Rademaker J, Schöder H, Ariaratnam NS, Strauss HW, Yahalom J, Steingart R, Oeffinger KC (2008) Coronary artery disease after radiation therapy for hodgkin's lymphoma: coronary ct angiography findings and calcium scores in nine asymptomatic patients. *Am J Roentgenol* 191:32-37.

- Raemaekers JMM, André MP, Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E, Brice P, Fermé C, van der Maazen R, Gotti M, Bouabdallah R, Sebban CJ, Lievens Y, Re A, Stamatoullas A, Morschhauser F, Lugtenburg PJ, Abruzzese E, Olivier P, Casasnovas RO, van Imhoff G, Raveloarivahy T, Bellei M, van der Borght T, Bardet S, Versari A, Hutchings M, Meignan M, Fortpied C (2014) Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 3:1188-1194.
- Rancea M, Engert A, von Tresckow B, Halbsguth T, Behringer K, Skoetz N (2013) Hodgkin-Lymphom beim erwachsenen Patienten – Diagnostik, Therapie und Nachsorge. *Dtsch Arztebl* 110:177-183.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ (2003) Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 289:194-202.
- Reed D (1902) On the pathological changes in hodgkin's disease, with special reference to its relationship to tuberculosis. *J Hopkins Hosp Rep* 10:133.
- Reinders JG, Heijmen BJ, Olofsen-van Acht MJ, van Putten WL, Levendag PC (1999) Ischemic heart disease after mantlefield irradiation for hodgkin's disease in long-term follow-up. *Radiat Oncol* 51:35-42.
- Richardson SE, Sudak J, Warbey V, Ramsay A, McNamara CJ (2011) Routine bone marrow biopsy is not necessary in the staging of patients with classical hodgkin lymphoma in the (18)F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography era. *Leuk Lymphoma* 53:381-385.
- Savage DD, Garrison RJ, Brand F, Anderson SJ, Castelli WP, Kannel WB, Feinleib M (1983) Prevalence and correlates of posterior extra echocardiographic spaces in a free-living population based sample (the framingham study). *Am J Cardiol* 1983:1207-1212.
- Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C, Kotthoff S, Vogt J, Bölling T, Dieckmann K, Pötter R, Heinecke A, Brämwig J, Dörffel W (2010) Late valvular and other cardiac disease after different dose of mediastinal radiotherapy for hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the german-austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer* 2010:1145-1152.
- Slama MS, Le Guludec D, Sebag C, Leenhardt AR, Davy JM, Pellerin DE, Drieu LH, Victor J, Brechenmacher C, Motté G (1991) Complete atrioventricular block following mediastinal irradiation: a report of six cases. *Pacing Clin Electrophysiol* 14:1112-1118.
- Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R (1998) Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International hodgkin's disease collaborative Group. *J Clin Oncol* 16:830-843.
- Sternberg C (1898) Über eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates. *Z Heilkunde* 19:21.
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS (2003) Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 97:2869-2879.
- Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, Hoskin PJ, Lister A, Radford JA, Rohatiner AZ, Linch DC (2007) Myocardial infarction mortality risk after treatment for hodgkin disease: a collaborative british cohort study. *J Natl Cancer Inst* 99:206-214.

- Tokarska-Schlattner, Zaugg M, Zuppinger C, Wallimann T, Schlattner U (2006) New insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: the critical role of cellular energetics. *J Mol Cell Cardiol* 41:389-405.
- Toltz A, Shin N, Mitrou E, Laude C, Freeman CR, Seuntjens J, Parker W, Roberge D (2015) Late radiation toxicity in hodgkin lymphoma patients: proton therapy's potential. *J Appl Clin Med Phys* 16:167-178.
- van Leuwen-Segarceanu EM, Bos WJ, Dorresteijn LD, Rensing BJ, der Heyden JA, Vogels OJ, Biesma DH (2011) Screening hodgkin lymphoma survivors for radiotherapy induced cardiovascular disease. *Cancer Treat Rev* 37:391-403.
- van Nimwegen, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CP, Krol AD, Hauptmann M, Kooijman K, Roesink J, van der Maazen R, Darby SC, Aleman BM, van Leeuwen FE (2016) Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 34:235-243.
- van Rijswijk, Verbeek J, Haanen C, Dekker AW, van Daal WA, van Peperzeel HA (1987) Major complications and causes of death in patients treated for hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 5:1624-1633.
- Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Levy D (1997) Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. *N Engl J Med* 336:1350-1355.
- Veinot JP, Edwards WD (1996) Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol* 27:766-773.
- Völler H, Kreuser ED, Uhrig A, Schröder K, Behles C, Thiel E, Schröder R (1993) Kardiale Spättoxizitäten bei Morbus Hodgkin – Untersuchungen mit der gepulsten Dopplerechokardiographie. *Dtsch Med Wschr* 118:247-253.
- Vordermark D, Seufert I, Schwab F, Kölbl O, Kung M, Angermann C, Flentje M (2006) 3-D reconstruction of anterior mantle-field techniques in hodgkin's disease survivors: doses to cardiac structures. *Radiat Oncol*:1:10.
- Weathal T, Lund MB, Edvardsen T, Fosså SD, Pripp AH, Holte H, Kjekshus J, Fosså A (2009) Valvular dysfunction and left ventricular changes in hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *Br J Cancer* 101: 575-581.
- Weber DC, Peguret N, Dipasquale G, Cozzi L (2009) Involved-node and involved-field volumetric modulated arc vs. fixed beam intensity-modulated radiotherapy for female patients with early-stage supra-diaphragmatic hodgkin lymphoma: a comparative planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 75:1578-1586.
- Zbinden S, Bühlmann M, Aebi S, Suter TM (2010) Kardiovaskuläre Nebenwirkungen der modernen medikamentösen Krebstherapie. *Schweiz Med Forum* 10:143-147.

# 8. Thesen

1. In der retrospektiven Auswertung der kardialen Dosisverteilung bei der Bestrahlung von 32 Patienten mit Morbus Hodgkin (Behandlungszeitraum 1997-2010) an der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Halle (Saale) ergaben sich trotz der unterschiedlichen Behandlungskonzepte (Extended-Field-Bestrahlung vs. Involved-Field-Bestrahlung) und unterschiedlicher mediastinaler Verschreibungsdosen (35,4 Gy vs. 30,0 Gy) nur wenig signifikante Unterschiede in der individuellen Herzstruktur-Dosis.
2. Die höchste Dosis wurde unabhängig von der Technik im oberen Mediastinum im Bereich der großen thorakalen Gefäße ermittelt; die geringste Dosis zwerchfellnah. In absteigender Reihenfolge konnten für alle Patienten folgende medianen Dosiswerte ermittelt werden: V. cava superior (30,0 Gy), Aorta (27,4 Gy), Pulmonalklappe (27,0 Gy), linkskoronarer Hauptstamm (26,6 Gy), Pulmonalarterie (25,2 Gy), Aortenklappe (21,9 Gy), R. circumflexus (21,9 Gy), rechte Koronararterie (20,8 Gy), linker Vorhof (20,7 Gy), rechter Vorhof (20,3 Gy), Mitralklappe 20,1 Gy, Trikuspidalklappe 19,2 Gy, rechter Ventrikel 19,6 Gy, V. cava inferior (15,7 Gy), linker Ventrikel (10,7 Gy) und R. interventricularis ant. (9,57 Gy).
3. Im Bereich der Koronarien zeigte sich das Dosismaximum abgangsnah mit einem Abfall der Dosis im weiteren Gefäßverlauf. Dies würde das typische Verlaufsmuster der postradiogenen koronaren Herzkrankheit erklären.
4. Entgegen den Erwartungen aus der Literatur war die höchste Dosis im Bereich der Klappen an der Pulmonalklappe lokalisiert (26,9 Gy), gefolgt von der Aortenklappe (21,9 Gy), der Mitralklappe (20,1 Gy) und der Trikuspidalklappe (19,1 Gy). Bei der Entstehung von postradiogenen Vitien müssen daher weitere Faktoren eine Rolle spielen.
5. Im Bereich der Ventrikel zeigte sich ebenfalls eine einheitliche Dosisverteilung mit einem basalen Maximum und niedrigen Dosiswerten am Apex.

6. Weitere Risikofaktoren für eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität nach Behandlung von Morbus Hodgkin stellen die potentiell kardiotoxische Chemotherapie und konventionelle Risikofaktoren dar (u.a. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Rauchen).
7. Bei der Nachsorge von Langzeitüberlebenden sollte die Aufmerksamkeit auf die in dieser Arbeit identifizierten Risikostrukturen gelenkt werden und klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren möglichst eliminiert werden.
8. Eine zukünftige Vermeidung kardiovaskulärer Spätfolgen ist durch eine Reduktion der Strahlendosis, eine Verkleinerung der Bestrahlungsfeldgröße und einer Optimierung der Dosisverteilung im Gewebe durch moderne Bestrahlungsformen möglich. Hierbei ist allerdings die Tumorkontrolle zu beachten.

# Lebenslauf

## **Persönliche Daten**

Name: Martin Friese  
Geburtsdatum: 25.09.1987 in Halle (Saale)  
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder  
Adresse: Fuchsbau 10, 06120 Halle (Saale)

## **Schulbildung**

1994 - 1998 Grundschule "Am Zollrain"  
1998 - 1999 Sekundarschule "J. A. von Segner"  
1999 - 2000 Sekundarschule "Kastanienallee"  
2000 - 2007 Gymnasium "Georg Cantor"  
Sommer 2007 Abitur

## **Studium**

Seit WS 07/08 Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität  
Halle-Wittenberg  
Herbst 2009 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
Herbst 2013 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
Herbst 2013 Approbation als Arzt

## **Beruflicher Werdegang**

seit März 2014 Facharztweiterbildung an der Universitätsklinik für  
Anästhesiologie und operative Intensivmedizin Halle (Saale)

# Erklärungen

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Weiterhin erkläre ich, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben. Ich habe mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen.

Martin Friese

Halle (Saale), den 17.12.2018

# Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Betreuer Prof. Dr. med. Dirk Vordermark für die Überlassung des interessanten Themas und die intensive Betreuung in jeder Phase bedanken. Ebenso bin ich den Mitarbeitern der gesamten Klinik für Strahlentherapie zu Dank verpflichtet, insbesondere Herrn Dr. rer. nat. Gerlach, Frau Dr. rer. nat. Kornhuber und Herrn Dr. rer. nat. Janich aus dem Bereich der Medizin-Physik, welche mir stets tatkräftig zur Seite standen.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Kindern und meiner Frau, ohne deren ausdauernde und vielseitige Unterstützung die Erstellung dieser Arbeit kaum möglich gewesen wäre. Meinem Schwiegervater Dr. med. dent. Alfons Schliemann und Herrn Dr. rer. nat. habil. Willibald Schliemann möchte ich speziell für das stetige Korrekturlesen dieser Dissertation und die vielen Anmerkungen danken.

Herrn Dr. med. Carsten Pohl und Herrn Rene Kriesel danke ich für die stetige Motivation, welche mir half diese Promotion auch nach langer Zeit abzuschließen.